

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisqali 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа рибоциклиб сукцинат, еквивалентен на 200 mg рибоциклиб (ribociclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,344 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледосивкаво-виолетова, без делителна черта, кръгла, със скосени ръбове (приблизителен диаметър: 11,1 mm), с вдлъбнато релефно означение „RIC“ от едната страна и „NVR“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата в ранен стадий

Kisqali в комбинация с ароматазен инхибитор е показан за адювантно лечение на пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1 относно критериите за подбор).

При жени в пре- или перименопауза или при мъже ароматазният инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (Luteinising hormone releasing hormone, LHRH).

Авансирал или метастатичен рак на гърдата

Kisqali е показан за лечение на жени с HR-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант като начална хормонално базирана терапия, или при жени, които преди това са получавали хормонална терапия.

При жени в пре- или перименопауза, хормоналната терапия трябва да се комбинира с агонист на LHRH.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Kisqali трябва да се започне от лекар с опит в приложението на противоракови терапии.

Изследване за HR-положителен, HER2-отрицателен статус

Подборът на пациенти за лечение с Kisqali въз основа на туморната експресия на HR и HER2 трябва да се извършва чрез използване на *in vitro* диагностично медицинско изделие (*in vitro* diagnostic, IVD) с „CE“ маркировка със съответното предназначение. При липса на IVD с „CE“ маркировка, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Рак на гърдата в ранен стадий

Препоръчителната доза е 400 mg (две филмирани таблетки по 200 mg) рибоциклиб веднъж дневно в продължение на 21 последователни дни, последвано от 7 дни без лечение, което води до пълен цикъл от 28 дни. При пациенти с рак на гърдата в ранен стадий Kisqali трябва да се приема до завършване на курс на лечение с продължителност 3 години или до рецидив на заболяването, или до настъпване на неприемлива токсичност.

Когато Kisqali се приема в комбинация с ароматазен инхибитор (AI), AI трябва да се приема перорално веднъж дневно в продължение на 28-дневния цикъл. Моля, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) на AI за повече подробности.

При жени в пре- или перименопауза, или при мъже, лечението с ароматазен инхибитор трябва да се комбинира с LHRH агонист.

Авансирал или метастатичен рак на гърдата

Препоръчителната доза е 600 mg (три филмирани таблетки по 200 mg) рибоциклиб веднъж дневно в продължение на 21 последователни дни, последвано от 7 дни без лечение, което води до пълен цикъл от 28 дни. При пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата лечението трябва да продължи, докато пациентът има клинична полза от терапията или до настъпване на неприемлива токсичност.

Когато Kisqali се приема в комбинация с AI, AI трябва да се приема перорално веднъж дневно в продължение на 28-дневния цикъл. Моля, вижте КХП на AI за повече подробности.

Когато Kisqali се използва в комбинация с фулвестрант, фулвестрант трябва да се прилага интрамускулно на ден 1, 15 и 29, и веднъж месечно след това. Моля, вижте КХП на фулвестрант за повече подробности.

Лечението на жени в пре- или перименопауза с одобрените комбинации с Kisqali трябва да включва също и LHRH агонист, съгласно местната клинична практика.

Промяна на дозата

Лечението на тежки или свързани с непоносимост нежелани реакции (НР) може да налага временно прекъсване на лечението, намаляване на дозата или преустановяване на приема на Kisqali. Ако се изисква намаляване на дозата, указанията за препоръчителното намаляване на дозата са описани в Таблица 1.

Таблица 1 Указания за препоръчителна промяна на дозата

	Kisqali	
	Доза	Брой таблетки по 200 mg
Рак на гърдата в ранен стадий		
Начална доза	400 mg/ден	2
Намаляване на дозата	200 mg*/ден	1
Авансирал или метастатичен рак на гърдата		
Начална доза	600 mg/ден	3
Първо намаляване на дозата	400 mg/ден	2
Второ намаляване на дозата	200 mg*/ден	1
* Ако се изисква допълнително намаляване на дозата под 200 mg/ден, лечението трябва окончателно да се преустанови.		

Таблицы 2, 3, 4, 5 и 6 обобщават препоръките за прекъсване на лечението, намаляване на дозата или преустановяване на приема на Kisqali при лечение на определени НР. Клиничната преценка на лекуващия лекар трябва да ръководи терапевтичния план при всеки пациент въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.4).

Необходимо е да се изследва пълна кръвна картина (ПКК) преди започване на лечението с Kisqali. След започване на лечението ПКК трябва да се проследява на всеки 2 седмици през първите 2 цикъла, в началото на всеки от следващите 4 цикъла, а след това по клинични показания.

Таблица 2 Промяна на дозата и лечение – неутропения

	Степен 1 или 2* (АБН 1 000/mm ³ - ≤ДГН)	Степен 3* (АБН 500 - <1 000/mm ³)	Степен 3* фебрилна неутропения**	Степен 4* (АБН <500/mm ³)
Неутропения	Не се изисква коригиране на дозата	Прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤2. Подновете приема на Kisqali при същата доза. При повторна поява на токсичност степен 3: прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤2, след което подновете приема на Kisqali, като намалите дозата с 1 дозово ниво.	Прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤2. Подновете приема на Kisqali, като намалите дозата с 1 дозово ниво.	Прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤2. Подновете приема на Kisqali, като намалите дозата с 1 дозово ниво.
* Степени по СТСАЕ версия 4.03 (СТСАЕ= Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events)) ** Степен 3 неутропения с еднократно повишаване на температурата >38,3°C (или 38°C и повече в продължение на повече от един час и/или съпътстваща инфекция) АБН = абсолютен брой на неутрофилите; ДГН = долна граница на нормата				

Необходимо е да се изследват чернодробните функционални показатели (ЧФП) преди започване на лечението с Kisqali. След започване на лечението ЧФП трябва да се правят на всеки 2 седмици през първите 2 цикъла, в началото на всеки от следващите 4 цикъла, а след това по клинични показания. Ако се забележат отклонения степен ≥ 2 , се препоръчва по-често проследяване.

Таблица 3 Промяна на дозата и лечение – хепатобилиарна токсичност

	Степен 1* (> ГГН – 3 x ГГН)	Степен 2* (>3 до 5 x ГГН)	Степен 3* (>5 до 20 x ГГН)	Степен 4* (>20 x ГГН)
Повишаване на АСАТ и/или АЛАТ спрямо изходното ниво**, без повишаване на общия билирубин над 2 x ГГН	Не се изисква коригиране на дозата.	Изходно ниво степен <2: Прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤ изходното ниво, след което подновете приема на Kisqali в същата доза. При повторна поява на токсичност степен 2, подновете приема на Kisqali, като намалите дозата с едно дозово ниво.	Прекъснете лечението с Kisqali до възстановяване до степен ≤ изходното ниво, след което подновете лечението, като намалите дозата с едно дозово ниво. При повторна поява на токсичност степен 3 преустановете приема на Kisqali.	Преустановете приема на Kisqali.
		Изходно ниво степен = 2: Не се изисква прекъсване на лечението.		
Комбинирано повишаване на АСАТ и/или АЛАТ, заедно с повишаване на общия билирубин, при липса на холестаза	Ако пациентите имат повишаване на АЛАТ и/или АСАТ >3 x ГГН заедно с общ билирубин >2 x ГГН, независимо от степента на изходно ниво, преустановете приема на Kisqali.			

* Степени по СТСАЕ версия 4.03 (СТСАЕ= Общи терминологични критерии за нежелани събития)

** Изходно ниво = преди започване на лечението

ГГН = горна граница на нормата

Необходимо е да се направи оценка на ЕКГ преди започване на лечението с Kisqali при всички пациенти.

Лечение с Kisqali трябва да се започва само при пациенти със стойности на QTcF интервала под 450 msec. След започване на лечението, ЕКГ трябва да се повтори приблизително на ден 14 от първия цикъл, а след това по клинични показания.

В случай на удължаване на QTcF интервала по време на лечението се препоръчва по-често проследяване на ЕКГ при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и с авансирал или метастатичен рак на гърдата.

Таблица 4 Промяна на дозата и лечение – удължаване на QT интервала

Удължаване на QTcF*	Рак на гърдата в ранен стадий	Авансирал или метастатичен рак на гърдата
>480 msec и ≤500 msec	Прекъснете лечението с Kisqali, докато QTcF стане отново <481 msec.	
	Подновете лечението със същото дозово ниво.	Намалете дозата с едно дозово ниво.
	Ако отново се появи QTcF ≥481 msec, прекъснете лечението с Kisqali, докато QTcF стане отново <481 msec, след което подновете приема като намалите дозата с едно дозово ниво.	
>500 msec	Прекъснете лечението с Kisqali, докато QTcF стане отново <481 msec, след което подновете приема, като намалите дозата с едно дозово ниво. Ако отново се появи QTcF >500 msec, прекратете приема на Kisqali.	
Ако QTcF интервалът е по-голям от 500 msec или промяната спрямо изходното ниво е по-голяма от 60 msec в комбинация с torsade de pointes или с полиморфна камерна тахикардия, или с признаци/симптоми на сериозна аритмия, преустановете окончателно приема на Kisqali.		
Забележка: Ако при доза 200 mg се налага допълнително намаляване на дозата, приемът на Kisqali трябва да се преустанови.		
*QTcF = QT интервал, коригиран по формулата на Fridericia.		

Таблица 5 Промяна на дозата и лечение – ИББ/пневмонит

	Степен 1* (асимптоматично)	Степен 2* (симптоматично)	Степен 3 или 4* (тежко)
ИББ/пневмонит	Не се изисква коригиране на дозата. Започнете подходящо лечение и проследявайте според клиничните показания.	Прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤1, след което подновете приема на Kisqali като намалите дозата с едно дозово ниво**.	Преустановете приема на Kisqali.
* Степени по СТСАЕ версия 4.03 (СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития)			
** Трябва да се извърши индивидуална оценка на съотношението полза/риск, когато се обмисля подновяване на приема на Kisqali.			
ИББ = Интерстициална белодробна болест			

Таблица 6 Промяна на дозата и лечение – друга токсичност*

Друга токсичност	Степен 1 или 2**	Степен 3**	Степен 4**
	Не се изисква коригиране на дозата. Започнете подходящо лечение и проследявайте според клиничните показания.	Прекъснете лечението до възстановяване до степен ≤1, след което подновете приема на Kisqali в същата доза. При повторна поява на степен 3 подновете приема на Kisqali, като намалите дозата с едно дозово ниво.	Преустановете приема на Kisqali.
* Изключва се неутропения, хепатотоксичност, удължаване на QT интервала и ИББ/пневмонит.			
** Степени по СТСАЕ версия 4.03 (СТСАЕ= Общи терминологични критерии за нежелани събития)			

Вижте КХП на едновременно прилагания АИ, фулвестрант или LHRH агонист за указания за промяна на дозата и друга информация, свързана с безопасността, в случай на токсичност.

Промяна на дозата при употреба на Kisqali със силни инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва и да се има предвид съпътстващото приложение на алтернативни лекарствени продукти с по-слаб потенциал да инхибират CYP3A4. Ако пациентът трябва да приема силен инхибитор на CYP3A4 заедно с рибоциклиб, дозата на Kisqali трябва да се намали (вж. точка 4.5).

При пациенти, приемащи доза 600 mg рибоциклиб дневно, при които започването на съпътстващо приложение на силен CYP3A4 инхибитор не може да бъде избегнато, дозата трябва да се намали на 400 mg.

При пациенти, приемащи доза 400 mg рибоциклиб дневно, при които започването на съпътстващо приложение на силен CYP3A4 инхибитор не може да бъде избегнато, дозата трябва да се намали допълнително на 200 mg.

При пациенти, при които дозата е намалена на 200 mg рибоциклиб дневно, при които започването на съпътстващо приложение на силен CYP3A4 инхибитор не може да бъде избегнато, лечението с Kisqali трябва да се прекъсне.

Поради интериндивидуална вариабилност между пациентите, препоръчителните корекции на дозата може да не са оптимални за всички пациенти, поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване за признаци на токсичност. При преустановяване на силния инхибитор, дозата на Kisqali трябва да се промени до дозата, прилагана преди започването на силния инхибитор на CYP3A4 след поне 5 полуживота на силния инхибитор на CYP3A4 (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане се препоръчва начална доза 200 mg. Kisqali не е проучван при пациенти с рак на гърдата с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A); пациентите с умерено тежка степен (Child-Pugh клас B) и тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) могат да имат повишена (по-малко от 2 пъти) експозиция на рибоциклиб и се препоръчва началната доза на Kisqali да е 400 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kisqali при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни за Kisqali в комбинация с топотекан и темозоломид (ТОТЕМ) при педиатрични пациенти са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Kisqali трябва да се приема перорално веднъж дневно със или без храна (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат насърчавани да приемат дозата си приблизително по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин. Ако пациентът повърне след приема на дозата или пропусне доза, не трябва да приема допълнителна доза този ден. Следващата предписана доза трябва да се приеме в обичайното време. Таблетките трябва да се гълтат цели и не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди да се глътнат. Не трябва да се приема таблетка, която е счупена, напукана или с нарушена по друг начин цялост.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към фъстъци, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Критично висцерално заболяване

В клинично проучване е наблюдавано по-дълго време до отговор (TTR) при пациентите, лекувани с рибоциклиб плюс нестероиден ароматазен инхибитор (НСАИ), в сравнение с пациентите, лекувани с комбинирана химиотерапия (вж. точка 5.1). Лекуващият лекар трябва да има това предвид при лечението на пациенти с критично висцерално заболяване, за които може да се обмисля терапия с рибоциклиб плюс НСАИ.

Неутропения

В зависимост от тежестта на неутропенията може да се наложи лечението с Kisqali да се прекъсне, да се намали дозата или да се преустанови, както е описано в Таблица 2 (вж. точки 4.2 и 4.8).

Хепатобилиарна токсичност

Преди започване на лечението с Kisqali трябва да се изследват чернодробните функционални показатели. След започване на лечението чернодробната функция трябва да се проследява (вж. точки 4.2 и 4.8).

В зависимост от степента на повишаване на трансаминазите може да се наложи лечението с Kisqali да се прекъсне, да се намали дозата или да се преустанови, както е описано в Таблица 3 (вж. точки 4.2 и 4.8). Препоръки при пациентите, които имат повишени изходни нива на АСАТ/АЛАТ степен ≥ 3 , не могат да бъдат дадени.

Удължаване на QT интервала

Употребата на Kisqali трябва да се избягва при пациенти, които вече имат или които са изложени на значителен риск от развитие на удължен QTc интервал. Това включва пациенти:

- със синдром на удължен QT интервал;
- с неконтролирано или значимо сърдечно заболяване, включително скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия и брадиаритмия;
- с отклонения в електролитите.

Употребата на Kisqali с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QTc интервала, и/или силни СYP3A4 инхибитори, трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до клинично значимо удължаване на QTcF интервала (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.1). Ако едновременно приложение на Kisqali със силен СYP3A4 инхибитор не може да се избегне, дозата Kisqali трябва да се промени, както е описано в точка 4.2.

Въз основа на находките от проучване E2301 (MONALEESA-7) не се препоръчва Kisqali да се използва в комбинация с тамоксифен (вж. точки 4.8 и 5.1).

Рак на гърдата в ранен стадий

В проучване O12301C (NATALEE) се наблюдава удължаване на QTcF интервала >60 msec спрямо изходното ниво при 19 (0,8%) от пациентите, получаващи Kisqali плюс AI.

Необходимо е да се направи оценка с ЕКГ преди започване на лечението. Лечението с Kisqali трябва да се започва само при пациенти със стойности на QTcF под 450 msec. ЕКГ трябва да се повтори приблизително на 14-тия ден от първия цикъл; а след това трябва да се прави по клинични показания (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациенти с рак на гърдата в ранен стадий е необходимо да се направи подходящо проследяване на серумните електролити (включително калий, калций, фосфор и магнезий) преди започване на лечението, в началото на първите 6 цикъла, а след това по клинични показания. Всички отклонения трябва да се коригират преди да се започне лечение с Kisqali и по време на лечението с Kisqali.

В зависимост от наблюдаваното удължаване на QT интервала по време на лечението може да се наложи лечението с Kisqali да се прекъсне, да се намали дозата или да се преустанови, както е описано в Таблица 4 (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Авансирал или метастатичен рак на гърдата

В проучване E2301 (MONALEESA-7) се наблюдава удължаване на QTcF интервала >60 msec спрямо изходното ниво при 14/87 (16,1%) от пациентите, получаващи Kisqali плюс тамоксифен, и при 18/245 (7,3%) от пациентите, получаващи Kisqali плюс нестероиден ароматазен инхибитор (НСАИ).

Необходимо е да се направи оценка на ЕКГ преди започване на лечението. Лечението с Kisqali трябва да се започва само при пациенти със стойности на QTcF под 450 msec. ЕКГ трябва да се повтори приблизително на 14-тия ден от първия цикъл; а след това трябва да се прави по клинични показания (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата трябва да се направи подходящо проследяване на серумните електролити (включително калий, калций, фосфор и магнезий) преди започване на лечението, в началото на първите 6 цикъла, а след това по клинични показания. Всички отклонения трябва да се коригират преди да се започне лечение с Kisqali и по време на лечението с Kisqali.

В зависимост от наблюдаваното удължаване на QT интервала по време на лечението може да се наложи лечението с Kisqali да се прекъсне, да се намали дозата или да се преустанови, както е описано в Таблица 4 (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Тежки кожни реакции

При лечение с Kisqali се съобщава за токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN). Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тежки кожни реакции (напр. прогресиращ широко разпространен кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии), лечението с Kisqali незабавно трябва да бъде спряно.

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

При употребата на Kisqali се съобщава за интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит, които може да включват хипоксия, кашлица и диспнея, като дозата трябва да се коригира в съответствие с Таблица 5 (вж. точка 4.2).

Въз основа на тежестта на ИББ/пневмонит, които може да са с летален изход, може да се наложи прекъсване на лечението с Kisqali, намаляване на дозата или преустановяване на лечението, както е описано в Таблица 5 (вж. точка 4.2).

Повишен креатинин в кръвта

Рибоциклиб може да причини повишаване на креатинина в кръвта, като инхибитор на бъбречния транспортер на органични катиони 2 (organic cation transporter 2, OCT2) и мултилекарствения и токсин-екструдирателен транспортер 1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1), които участват в активната секреция на креатинин от проксималните тубули (вж. точка 4.5). В случай на повишаване на креатинина в кръвта по време на лечението се препоръчва допълнителна оценка на бъбречната функция, за да се изключи бъбречно увреждане.

Субстрати на CYP3A4

Рибоциклиб е силен инхибитор на CYP3A4 при доза 600 mg и умерен инхибитор на CYP3A4 при доза 400 mg. Следователно рибоциклиб може да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4, което може да доведе до повишена концентрация в серума на субстратите на CYP3A4 (вж. точка 4.5). Препоръчва се повишено внимание в случай на съвместна употреба с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс и е необходимо да се направи справка с КХП на другия продукт за препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4.

Бъбречно увреждане

Препоръчителната начална доза 200 mg при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане се очаква да доведе до приблизително 45% по-ниска експозиция, в сравнение със стандартната начална доза 600 mg при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата с нормална бъбречна функция. Ефикасността при тази начална доза не е проучвана. Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективен метод за контрацепция, докато приемат Kisqali и в продължение на поне 21 дни след приема на последната доза (вж. точка 4.6).

Соев лецитин

Kisqali съдържа соев лецитин. Пациентите със свръхчувствителност към фъстъци или соя не трябва да приемат Kisqali (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вещества, които могат да повишат плазмената концентрация на рибоциклиб

Рибоциклиб се метаболизира предимно чрез CYP3A4. Поради тази причина лекарствени продукти, които могат да повлияят активността на ензима CYP3A4, могат да променят фармакокинетиката на рибоциклиб. Едновременното приложение на силния инхибитор на CYP3A4 ритонавир (100 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни) с единична доза рибоциклиб 400 mg повишава експозицията на рибоциклиб (AUC_{inf}) и пиковата концентрация (C_{max}) при здрави доброволци съответно 3,2 и 1,7 пъти, сравнено със самостоятелното приложение на единична доза рибоциклиб 400 mg. C_{max} и AUC_{last} на LEQ803 (известен метаболит на рибоциклиб, отговорен за по-малко от 10% от експозицията на основното вещество) се понижават съответно с 96% и 98%. При физиологично базирани

фармакокинетични (РВРК) симулации при едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) е изчислено, че $C_{\max}$ и AUC_{0-24h} на рибоциклиб (400 mg веднъж дневно) в стационарно състояние се повишават съответно 1,5 и 1,8 пъти.

Трябва да се избягва едновременната употреба със силни инхибитори на CYP3A4, включително, но не само: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол (вж. точка 4.4). Трябва да се имат предвид алтернативни съпътстващи лекарствени продукти с по-малък потенциал да инхибират CYP3A4 и пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на НР, свързани с рибоциклиб (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Ако едновременното приложение на Kisqali със силен инхибитор на CYP3A4 не може да се избегне, дозата на Kisqali трябва да се промени, както е описано в точка 4.2. Няма обаче клинични данни с тези коригирани дози. Поради интериндивидуална вариабилност при пациентите препоръчителните корекции на дозата може да не са оптимални за всички пациенти. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на всички пациенти за поява на НР, свързани с рибоциклиб. В случай на токсичност, свързана с рибоциклиб, дозата трябва да се промени или лечението трябва да се прекъсне до отшумяване на токсичността (вж. точки 4.2 и 5.2). Ако приемът на силния инхибитор на CYP3A4 се преустанови, след най-малкото 5 полуживота на CYP3A4 инхибитора (вж. КХП на въпросния инхибитор на CYP3A4), приемът на Kisqali трябва да се поднови в същата доза, както преди започване на силния инхибитор на CYP3A4.

РВРК симулации предполагат, че при доза 600 mg рибоциклиб, един умерен инхибитор на CYP3A4 (еритромицин) може да повиши $C_{\max}$ и AUC на рибоциклиб в стационарно състояние съответно 1,1 и 1,1 пъти. РВРК симулации предполагат, че умерен инхибитор на CYP3A4 може да повиши $C_{\max}$ и AUC на рибоциклиб при доза 400 mg в стационарно състояние съответно 1,1 и 1,2 пъти. Ефектът при дозата 200 mg веднъж дневно се очаква да бъде повишаване съответно 1,3 и 1,5 пъти на $C_{\max}$ и AUC в стационарно състояние. Не се изисква коригиране на дозата на рибоциклиб при започване на лечение с леки или умерени инхибитори на CYP3A4. Независимо от това, се препоръчва проследяване за НР, свързани с рибоциклиб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват да приемат грейпфрут или сок от грейпфрут. Известно е, че те инхибират цитохром CYP3A4 ензимите и могат да повишат експозицията на рибоциклиб.

Вещества, които могат да понижат плазмената концентрация на рибоциклиб

Едновременното приложение на силния индуктор на CYP3A4 рифампицин (600 mg дневно в продължение на 14 дни) с единична доза рибоциклиб 600 mg понижава AUC_{inf} и $C_{\max}$ на рибоциклиб съответно с 89% и 81%, сравнено със самостоятелното приложение на рибоциклиб 600 mg при здрави доброволци. $C_{\max}$ на LEQ803 се повишава 1,7 пъти, а AUC_{inf} се понижава съответно с 27%. Поради тази причина едновременната употреба със силни индуктори на CYP3A4 може да доведе до понижаване на експозицията и вследствие на това до риск от липса на ефикасност. Едновременната употреба със силни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва, включително, но не само, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Трябва да се има предвид прием на алтернативен лекарствен продукт без или с минимален потенциал да индуцира CYP3A4.

Влиянието на умерено силни индуктори на CYP3A4 върху експозицията на рибоциклиб не е проучено. РВРК симулации предполагат, че умерен индуктор на CYP3A4 (ефавиренц) може да понижи $C_{\max}$ и AUC на рибоциклиб в стационарно състояние съответно с 55% и 74% при доза рибоциклиб 400 mg и съответно с 52% и 71% при доза рибоциклиб 600 mg. Поради тази причина съпътстващата употреба с умерено силни индуктори на CYP3A4 може да доведе до намаляване на експозицията и впоследствие до риск от понижена ефикасност, особено при пациенти, лекувани с рибоциклиб 400 mg или 200 mg веднъж дневно.

Вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от Kisqali

Рибоциклиб е умерен до силен инхибитор на CYP3A4 и може да взаимодейства с лекарствени вещества, които се метаболизират чрез CYP3A4, което може да доведе до повишаване на серумната концентрация на съпътстващия лекарствен продукт.

Едновременното приложение на мидазолам (субстрат на CYP3A4) с многократни дози Kisqali (400 mg) повишава експозицията на мидазолам с 280% (3,80 пъти) при здрави доброволци, сравнено със самостоятелното приложение на мидазолам. РВРК симулации предполагат, че Kisqali, приложен в доза 600 mg, се очаква да повиши AUC на мидазолам 5,2 пъти. Поради тази причина, като цяло, когато рибоциклиб се прилага заедно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с КХП на другия лекарствен продукт за препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4. Препоръчва се повишено внимание в случай на съпътстващо приложение с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.4). Може да се наложи понижаване на дозата на чувствителните субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс, включително, но не само, алфентанил, циклоспорин, еверолimus, фентанил, сиролimus и такролимус, тъй като рибоциклиб може да повиши тяхната експозиция.

Едновременното приложение на рибоциклиб със следните субстрати на CYP3A4 трябва да се избягва: алфузозин, амиодарон, цизаприд, пимозид, хинидин, ерготамин, дихидроерготамин, кветиапин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам.

Едновременното приложение на кофеин (субстрат на CYP1A2) с многократни дози Kisqali (400 mg) повишава експозицията на кофеин с 20% (1,20 пъти) при здрави доброволци, сравнено със самостоятелното приложение на кофеин. При клинично значимата доза 600 mg, симулации, използващи РВРК модели, прогнозира само слаб инхибиращ ефект на рибоциклиб върху субстратите на CYP1A2 (<2 пъти повишаване на AUC).

Вещества, които са субстрати на транспортери

In vitro изследвания показват, че рибоциклиб има потенциал да инхибира активността на лекарствените транспортери P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. Препоръчва се повишено внимание и проследяване за поява на токсичност при съпътстващо лечение с чувствителни субстрати на тези транспортери с тесен терапевтичен индекс, включително, но не само, дигоксин, питавастатин, правастатин, розувастатин и метформин.

Взаимодействия на лекарството с храна

Kisqali може да се прилага със или без храна (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лекарствени продукти, които повишават стомашното рН

Рибоциклиб показва висока разтворимост при или под рН 4,5 и в биорелевантна среда (при рН 5,0 и 6,5). Едновременното приложение на рибоциклиб с лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, не е оценявано в клинично проучване; независимо от това, не е наблюдавана промяна в абсорбцията на рибоциклиб при популационен фармакокинетичен и некомпартиментен фармакокинетичен анализ.

Лекарствени взаимодействия между рибоциклиб и летрозол

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на гърдата и популационен фармакокинетичен анализ не показват лекарствено взаимодействие между рибоциклиб и летрозол при едновременно приложение на тези лекарствени продукти.

Лекарствени взаимодействия между рибоциклиб и анастрозол

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на гърдата не показват клинично значимо лекарствено взаимодействие между рибоциклиб и анастрозол при едновременно приложение на тези лекарствени продукти.

Лекарствени взаимодействия между рибоциклиб и фулвестрант

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на гърдата не показват клинично значимо влияние на фулвестрант върху експозицията на рибоциклиб при едновременно приложение на тези лекарствени продукти.

Лекарствени взаимодействия между рибоциклиб и тамоксифен

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на гърдата показват, че експозицията на тамоксифен се повишава приблизително 2 пъти след едновременно приложение на рибоциклиб и тамоксифен.

Лекарствени взаимодействия между рибоциклиб и перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия между рибоциклиб и перорални контрацептиви (вж. точка 4.6).

Очаквани взаимодействия

Антиаритмични лекарствени продукти и други лекарствени продукти, които могат да удължават QT интервала

Едновременното приложение на Kisqali с лекарствени продукти с известен потенциал да удължават QT интервала, като антиаритмичните лекарствени продукти (включително, но не само, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол) и други продукти, за които се знае, че удължават QT интервала (включително, но не само, хлорохин, халофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и интравенозен ондансетрон), трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Не се препоръчва Kisqali да се прилага в комбинация с тамоксифен (вж. точки 4.1, 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Преди започване на лечение с Kisqali трябва да се провери дали жената е бременна.

Жени с детероден потенциал, които приемат Kisqali, трябва да използват ефективна контрацепция (напр. два бариерни метода на контрацепция) по време на терапията и в продължение на поне 21 дни след спиране на лечението с Kisqali.

Бременност

Липсват адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Въз основа на находките при животни, рибоциклиб може да увреди плода, когато се прилага при бременни жени (вж. точка 5.3). Kisqali не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали рибоциклиб се открива в кърмата. Липсват данни относно влиянието на рибоциклиб върху кърмачето или влиянието на рибоциклиб върху производството на мляко. Рибоциклиб и неговите метаболити преминават в млякото при плъхове в период на лактация. Пациентките, приемащи Kisqali, не трябва да кърмят в продължение на поне 21 дни след приема на последната доза.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно влиянието на рибоциклиб върху фертилитета. Въз основа на проучвания при животни рибоциклиб може да наруши фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kisqali може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини, в случай че почувстват умора, замаяност или световъртеж по време на лечението с Kisqali (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Рак на гърдата в ранен стадий

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) (съобщени с честота $\geq 20\%$) в набора от данни, за които честотата при Kisqali плюс ароматазен инхибитор (AI) надвишава честотата при AI, прилаган самостоятелно, са неутропения, инфекции, гадене, главоболие, умора, левкопения и отклонения в чернодробните функционални показатели.

Най-честите НЛР степен 3/4 (съобщени с честота $\geq 2\%$) в набора от данни, за които честотата при Kisqali плюс AI надвишава честотата при AI, прилаган самостоятелно, са неутропения, отклонения в чернодробните функционални показатели и левкопения.

Намаляване на дозата поради нежелани събития, независимо от причината, настъпва при 22,8% от пациентите, приемащи Kisqali плюс AI в клиничното проучване фаза III. Окончателно преустановяване на лечението се съобщава при 19,7% от пациентите, приемащи Kisqali плюс AI в клиничното проучване фаза III.

Авансирал или метастатичен рак на гърдата

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) (съобщени с честота $\geq 20\%$) в сборния набор от данни, за които честотата при Kisqali плюс всяка комбинация надвишава честотата при плацебо плюс всяка комбинация, са неутропения, инфекции, гадене, умора, диария, левкопения, повръщане, главоболие, запек, алоpecia, кашлица, обрив, болка в гърба, анемия и отклонения в чернодробните функционални показатели.

Най-честите НЛР степен 3/4 (съобщени с честота $\geq 2\%$) в сборния набор от данни, за които честотата при Kisqali плюс всяка комбинация надвишава честотата при плацебо плюс всяка комбинация, са неутропения, левкопения, отклонения в чернодробните функционални показатели, лимфопения, инфекции, болка в гърба, анемия, умора, хипофосфатемия и повръщане.

Намаляване на дозата поради нежелани събития, независимо от причината, настъпва при 39,5% от пациентите, приемащи Kisqali в клиничните проучвания фаза III, независимо от комбинацията. Окончателно преустановяване на лечението се съобщава при 8,7% от пациентите, приемащи Kisqali в някаква комбинация в клиничните проучвания фаза III.

Табличен списък на нежеланите реакции

Рак на гърдата в ранен стадий

Общата оценка за безопасност на Kisqali се основава на набор от данни от 2 525 пациенти, които са приемали Kisqali в комбинация с AI и които са включени в рандомизираното, отворено клинично проучване фаза III NATALEE.

Медианата на продължителност на експозиция на рибоциклиб по време на проучването е 33,0 месеца, като 69,4% пациенти са с експозиция >24 месеца и 42,8% пациенти са завършили 36-месечното лечение с рибоциклиб.

Авансирал или метастатичен рак на гърдата

Общата оценка за безопасност на Kisqali се основава на сборен набор от данни от 1 065 пациенти, които са приемали Kisqali в комбинация с хормонална терапия (N=582 в комбинация с ароматазен инхибитор и N=483 в комбинация с фулвестрант) и които са включени в рандомизираните, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III MONALEESA-2, MONALEESA-7 подгрупа с HCAI и MONALEESA-3.

Медианата на продължителност на експозицията на проучваното лечение в сборния набор от данни от проучванията фаза III е 19,2 месеца, с 61,7% пациенти с експозиция ≥ 12 месеца.

НЛР от клиничните проучвания фаза III и от постмаркетинговия опит (Таблица 7) при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и с авансирал или метастатичен рак на гърдата са изброени съгласно системно-органните класове по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, съответстващата категория по честота за всяка нежелана реакция е базирана на следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/100$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7 Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания фаза III и по време на постмаркетинговия опит

Честота	Пациенти с рак на гърдата в ранен стадий при начална доза 400 mg рибоциклиб	Пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата при начална доза 600 mg рибоциклиб
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекции ¹	Инфекции ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Неутропения, левкопения	Неутропения, левкопения, анемия, лимфопения
Чести	Анемия, тромбоцитопения, лимфопения	Тромбоцитопения, фебрилна неутропения
Нечести	Фебрилна неутропения	-
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	-	Намален апетит
Чести	Хипокалциемия, хипокалиемия, намален апетит	Хипокалциемия, хипокалиемия, хипофосфатемия
Нарушения на нервната система		
Много чести	Главоболие	Главоболие, замаяност
Чести	Замаяност	Световъртеж
Нарушения на очите		
Чести	-	Повишено сълзене, сухота в очите

Сърдечни нарушения		
Чести	-	Синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	Кашлица	Диспнея, кашлица
Чести	Диспнея, интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит	Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Гадене, диария, запек, коремна болка ²	Гадене, диария, повръщане, запек, коремна болка ² , стоматит, диспепсия
Чести	Повръщане, стоматит ³	Дисгеузия
Хепатобилиарни нарушения		
Чести	Хепатотоксичност ⁴	Хепатотоксичност ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Алоpecia	Алоpecia, обрив ⁵ , пруритус
Чести	Обрив ⁵ , пруритус	Суха кожа, еритем, витилиго
Редки	-	Еритема мултиформе
С неизвестна честота	-	Токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	-	Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Умора, астения, пирексия	Умора, периферен оток, пирексия, астения
Чести	Периферен оток, орофарингеална болка	Орофарингеална болка, сухота в устата
Изследвания		
Много чести	Отклонения в чернодробните функционални показатели ⁶	Отклонения в чернодробните функционални показатели ⁶
Чести	Повишен креатинин в кръвта, удължен QT интервал на електрокардиограма	Повишен креатинин в кръвта, удължен QT интервал на електрокардиограма
¹ Инфекции: инфекции на пикочните пътища, инфекции на дихателните пътища, гастроентерит (само при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата), сепсис (<1% само при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата). ² Коремна болка: коремна болка, болка в горната част на корема. ³ Стоматит при рак на гърдата в ранен стадий включва: стоматит, мукозит. ⁴ Хепатотоксичност: чернодробна цитолiza, хепатоцелуларно увреждане (само при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата), лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (<1% при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата), хепатотоксичност, чернодробна недостатъчност (само при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата), автоимунен хепатит. ⁵ Обрив: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив. ⁶ Отклонения в чернодробните функционални показатели: повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин в кръвта.		

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

В проучването фаза III при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий неутропенията е най-често съобщаваната нежелана реакция (62,5%), а понижаване на броя на неутрофилите степен 3 или 4 (въз основа на лабораторни резултати) се съобщава при 45,1% от пациентите, приемащи Kisqali плюс ароматазен инхибитор (AI).

При пациентите с рак на гърдата в ранен стадий с неутропения степен 2, 3 или 4 медианата на времето до възникване е 0,6 месеца, за тези пациенти, при които е имало събитие. Медианата на

времето до отзвучаване на степен ≥ 3 (до нормализиране или степен < 3) е 0,3 месеца след прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата, и/или преустановяване на лечението в рамото на Kisqali плюс AI. Фебрилна неутропения се съобщава при 0,3% от пациентите с експозиция на Kisqali плюс AI. Преустановяване на лечението поради неутропения е рядко (1,1%) при пациенти, приемащи Kisqali плюс AI (вж. точки 4.2 и 4.4).

В проучванията фаза III при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата неутропенията е най-често съобщаваната нежелана реакция (75,4%), а понижаване на броя на неутрофилите степен 3 или 4 (въз основа на лабораторни находки) се съобщава при 62,0% от пациентите, приемащи Kisqali плюс някаква комбинация.

При пациентите с авансирал или метастатичен рак на гърдата с неутропения степен 2, 3 или 4, медианата на времето до възникване е 17 дни, за тези пациенти, при които е имало събитие. Медианата на времето до отзвучаване на степен ≥ 3 (до нормализиране или степен < 3) е 12 дни след прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата, и/или преустановяване на лечението в рамената на Kisqali плюс някаква комбинация. Фебрилна неутропения се съобщава при около 1,7% от пациентите с експозиция на Kisqali в проучванията фаза III. Преустановяването на лечението поради неутропения е рядко (0,8%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всяка поява на повишена температура.

Хепатобилиарна токсичност

В клиничните проучвания фаза III при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и с авансирал или метастатичен рак на гърдата се наблюдава повишаване на трансаминазите.

В проучването фаза III при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий събития, свързани с хепатобилиарна токсичност, настъпват при по-голям процент от пациентите в рамото на Kisqali плюс AI в сравнение с рамото на AI, прилаган самостоятелно, (съответно 26,4% спрямо 11,2%), като повече нежелани събития степен 3/4 се съобщават при пациентите, лекувани с Kisqali плюс AI (съответно 8,6% спрямо 1,7%). Успоредно повишаване на АЛАТ или АСАТ над три пъти горна граница на нормата и общия билирубин над два пъти горна граница на нормата, при нормални нива на алкална фосфатаза, настъпва при 8 пациенти, лекувани с Kisqali плюс AI (при 6 пациенти нивата на АЛАТ или АСАТ са се възстановили до нормата в рамките на 65 до 303 дни след прекратяване на Kisqali).

Прекъсване на лечението поради събития, свързани с хепатобилиарна токсичност, се съобщава при 12,4% от пациентите с рак на гърдата в ранен стадий, лекувани с Kisqali плюс AI, предимно поради повишаване на АЛАТ (10,1%) и/или повишаване на АСАТ (6,8%). Коригиране на дозата поради събития, свързани с хепатобилиарна токсичност, се съобщава при 2,6% от пациентите, лекувани с Kisqali плюс AI, предимно поради повишаване на АЛАТ (1,9%) и/или повишаване на АСАТ (0,6%). Преустановяване на лечението с Kisqali поради отклонения в чернодробните функционални показатели или хепатотоксичност е настъпило съответно при 8,9% и 0,1% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

В клиничното проучване фаза III при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий 80,9% (165/204) от случаите на повишаване на АЛАТ или АСАТ степен 3 или 4 настъпват в рамките на първите 6 месеца от лечението. При пациентите, които имат повишаване на АЛАТ/АСАТ степен 3 или 4, медианата на времето до възникването е 2,8 месеца в рамото на лечение с Kisqali плюс AI. Медианата на времето до отзвучаване (до нормализиране или степен ≤ 2) е 0,7 месеца в рамото на Kisqali плюс AI.

В клиничните проучвания фаза III при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата събития, свързани с хепатобилиарна токсичност, настъпват при по-голям процент от пациентите в рамената на Kisqali плюс някаква комбинация в сравнение с рамената на плацебо плюс някаква комбинация (съответно 27,3% спрямо 19,6%), като повече нежелани събития степен 3/4 се съобщават при пациентите, лекувани с Kisqali плюс някаква комбинация

(съответно 13,2% спрямо 6,1%). Повишаване на АЛАТ степен 3 или 4 (11,2% спрямо 1,7%) и на АСАТ (7,8% спрямо 2,1%) се съобщава съответно в рамената на Kisqali и плацебо. Успоредно повишаване на АЛАТ или АСАТ над три пъти горна граница на нормата и общия билирубин над два пъти горна граница на нормата, при нормална алкална фосфатаза и липса на холестаза, настъпва при 6 пациенти (4 пациенти в проучване A2301 [MONALEESA-2], при които нивата се възстановяват до нормални стойности в рамките на 154 дни, и 2-ма пациенти в проучване F2301 [MONALEESA-3], при които нивата се възстановяват до нормални стойности съответно за 121 и 532 дни, след спиране на Kisqali). Не се съобщават подобни случаи в проучване E2301 (MONALEESA-7).

Прекъсване на лечението и/или коригиране на дозата поради събития, свързани с хепатобилиарна токсичност, се съобщава при 12,3% от пациентите с авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани с Kisqali плюс някаква комбинация, предимно поради повишаване на АЛАТ (7,9%) и/или повишаване на АСАТ (7,3%). Преустановяване на лечението с Kisqali плюс някаква комбинация поради отклонения в чернодробните функционални показатели или хепатотоксичност е регистрирано съответно при 2,4% и 0,3% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

В клиничните проучвания фаза III при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата 70,9% (90/127) от случаите на повишаване на АЛАТ или АСАТ степен 3 или 4 настъпват в рамките на първите 6 месеца от лечението. При пациентите, които имат повишаване на АЛАТ/АСАТ степен 3 или 4, медианата на времето до възникването е 92 дни в рамената на лечение с Kisqali плюс някаква комбинация. Медианата на времето до отзвучаване (до нормализиране или степен ≤ 2) е 21 дни в рамената на Kisqali плюс някаква комбинация.

Удължаване на QT интервала

В проучването фаза III при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий при 5,3% от пациентите в рамото на Kisqali плюс AI и 1,4% от пациентите в рамото на AI, прилаган самостоятелно, се съобщават събития, свързани с удължаване на QT интервала. В рамото на Kisqali плюс AI събития, свързани с удължаване на QT интервала, са проявени основно чрез удължаване на QT интервал на ЕКГ (4,3%), което е единствената потвърдена нежелана реакция при Kisqali. Прекъсване на лечението поради удължен QT интервал на ЕКГ и синкоп се съобщава при 1,1% от пациентите, лекувани с Kisqali. Коригиране на дозата поради удължен QT интервал на ЕКГ се съобщава при 0,1% от пациентите, лекувани с Kisqali.

Централизиран анализ на ЕКГ данните показва 10 пациенти (0,4%) и 4 пациенти (0,2%) с поне един случай на QTcF интервал >480 msec след началото на лечението съответно в рамото на Kisqali плюс AI и в рамото на AI, прилаган самостоятелно. При пациентите, които имат удължаване на QTcF интервала >480 msec в рамото на Kisqali плюс AI, медианата на времето до възникване е 15 дни и промените са обратими при прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата. Промяна на QTcF интервала >60 msec спрямо изходното ниво се наблюдава при 19 пациенти (0,8%) в рамото на Kisqali плюс AI, а след началото на лечението QTcF интервал >500 msec се наблюдава при 3-ма пациенти (0,1%) в рамото на Kisqali плюс AI.

В проучване E2301 (MONALEESA-7) при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата наблюдаваното средно удължаване на QTcF интервала спрямо изходното ниво е приблизително 10 msec по-голямо в подгрупата на тамоксифен плюс плацебо спрямо подгрупата на HCAI плюс плацебо, което предполага, че тамоксифен, приложен самостоятелно, удължава QTcF интервала, като така може да допринася за стойностите на QTcF, наблюдавани в групата на Kisqali плюс тамоксифен. В рамото на плацебо удължаване на QTcF интервала >60 msec спрямо изходното ниво настъпва при 6/90 (6,7%) пациенти, приемащи тамоксифен, и при нито един пациент, приемащ HCAI (вж. точка 5.2). Удължаване на QTcF интервала >60 msec спрямо изходното ниво се наблюдава при 14/87 (16,1%) пациенти, приемащи Kisqali плюс тамоксифен и при 18/245 (7,3%) пациенти, приемащи Kisqali плюс HCAI. Не се препоръчва Kisqali да се прилага в комбинация с тамоксифен (вж. точка 5.1).

В клиничните проучвания фаза III 9,3% от пациентите с авансирал или метастатичен рак на гърдата в рамената на Kisqali плюс ароматазен инхибитор или фулвестрант и 3,5% в рамената на плацебо плюс ароматазен инхибитор или фулвестрант имат поне едно събитие, свързано с удължаване на QT интервала (включително удължен QT интервал на ЕКГ и синкоп). Преглед на ЕКГ данните показва, че 15 пациенти (1,4%) имат QTcF интервал >500 msec след началото на лечението, а 61 пациенти (5,8%) имат удължаване >60 msec спрямо QTcF интервалите на изходно ниво. Няма съобщени случаи на torsade de pointes. Прекъсване на лечението/коригиране на дозата поради удължен QT интервал на електрокардиограмата и синкоп се съобщава при 2,9% от пациентите, лекувани с Kisqali плюс ароматазен инхибитор или фулвестрант.

Анализът на ЕКГ данните показва 55 пациенти (5,2%) и 12 пациенти (1,5%) с поне един QTcF интервал >480 msec след началото на лечението съответно в рамената на Kisqali плюс ароматазен инхибитор или фулвестрант и на плацебо плюс ароматазен инхибитор или фулвестрант. При пациентите, които имат удължаване на QTcF интервала >480 msec, медианата на времето до възникване е 15 дни, независимо от комбинацията, и промените са обратими при прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

В клиничното проучване фаза III при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий 983 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане и 71 пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане са лекувани с рибоциклиб. Не са включени пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.1).

В трите основни проучвания 341 пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата с лека степен на бъбречно увреждане и 97 пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане са лекувани с рибоциклиб. Не са включени пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.1). Съществува корелация между степента на бъбречното увреждане на изходно ниво и стойностите на креатинин в кръвта по време на лечението. Леко повишени честоти на удължаване на QT интервала и тромбоцитопения се наблюдават при пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане. За проследяване и препоръки за коригиране на дозата за тези прояви на токсичност вижте точки 4.2. и 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има само ограничен опит със съобщени случаи на предозиране с Kisqali. В случай на предозиране могат да настъпят симптоми като гадене и повръщане. Освен това може да настъпи хематологична токсичност (напр. неутропения, тромбоцитопения) и е възможно удължаване на QTc интервала. Трябва да се започнат общи поддържащи грижи във всички случаи на предозиране, според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EF02

Механизъм на действие

Рибоциклиб е селективен инхибитор на циклин-зависимите кинази (CDK) 4 и 6, водещ до стойности на 50% инхибираща концентрация (IC_{50}) съответно 0,01 (4,3 ng/ml) и 0,039 μ M (16,9 ng/ml) при биохимична оценка. Тези кинази се активират чрез свързване с D-циклини и играят ключова роля в сигналните пътища, които водят до прогресия на клетъчния цикъл и до клетъчна пролиферация. Комплексът циклин D-CDK4/6 регулира прогресията на клетъчния цикъл чрез фосфорилиране на ретинобластомния протеин (pRb).

In vitro рибоциклиб намалява фосфорилирането на pRb, водейки до арест в G1 фазата на клетъчния цикъл, намалява пролиферацията и фенотипа на стареене в модели, получени от рак на гърдата. *In vivo* лечението само с рибоциклиб води до регресия на тумора, която корелира с инхибирането на фосфорилирането на pRb.

В проучвания *in vivo*, използващи получен от пациента модел на естроген рецептор-положителен рак на гърдата ксенографт, комбинациите на рибоциклиб и антиестрогени (т.е. летрозол) водят до превъзходство при инхибиране на туморния растеж, с трайна регресия на тумора и забавено повторно нарастване на тумора след спиране на лечението, сравнено със самостоятелното прилагане на всяко едно от веществата. Когато се прилага на пациенти, рибоциклиб може също да бъде имуномодулиращ, намалявайки регулаторните Т-клетки и относителните нива на CD3+ Т-клетките. В допълнение, *in vivo* антитуморната активност на рибоциклиб в комбинация с фулвестрант е оценена при мишки с имунен дефицит, носещи ZR751 ER+ човешки ксенографт на рак на гърдата и комбинацията с фулвестрант води до пълно инхибиране на туморния растеж.

Когато се изследва в панел от клетъчни линии на рак на гърдата с известен ER статус, рибоциклиб демонстрира, че е по-ефикасен при ER+ клетъчни линии на рак на гърдата, отколкото при тези, които са ER-. За активността на рибоциклиб в изследваните до момента предклинични модели е бил необходим интактен pRb.

Сърдечна електрофизиология

Събрани са серийни трикратни ЕКГ след прилагане на единична доза и в стационарно състояние, за да се оцени ефектът на рибоциклиб върху QTc интервала при пациенти с авансирал рак. Фармакокинетичният-фармакодинамичен анализ включва общо 997 пациенти, лекувани с рибоциклиб в дози вариращи от 50 до 1 200 mg. Анализът предполага, че рибоциклиб предизвиква зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала.

При пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата изчислената средна промяна в QTcF интервала спрямо изходното ниво при Kisqali 600 mg в комбинация с HCAI или фулвестрант е съответно 22,0 msec (90% CI: 20,56; 23,44) и 23,7 msec (90% CI: 22,31; 25,08), при средна геометрична C_{max} в стационарно състояние, спрямо 34,7 msec (90% CI: 31,64; 37,78) в комбинация с тамоксифен (вж. точка 4.4).

При пациенти с рак на гърдата в ранен стадий съществува подобно зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала. Изчислената средна промяна в QTcF интервала спрямо изходното ниво е по-ниска при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий, лекувани с 400 mg Kisqali, в сравнение с пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани с 600 mg Kisqali.

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на гърдата в ранен стадий

Проучване CLEE011012301C (NATALEE)

Kisqali е оценен в рандомизирано, отворено, многоцентрово клинично проучване фаза III за лечение на пре-/постменопаузални жени и мъже с HR-положителен, HER2-отрицателен рак на гърдата в ранен стадий с анатомичен стадий II или III, независимо от нодалния статус, с висок риск от рецидив, в комбинация с ароматазен инхибитор (AI, летрозол или анастрозол) спрямо AI, прилаган самостоятелно, който е:

- анатомичен стадий група IIB-III, или
- анатомичен стадий група IIA, която е:
 - положителна за възли, или
 - отрицателна за възли, с:
 - хистологична степен 3, или
 - хистологична степен 2, с някои от следните критерии:
 - Ki67 $\geq 20\%$
 - висок риск при изследване за генетичен подпис

Жени в пременопауза и мъже са получавали също и гозерелин. При прилагане на TNM критериите, NATALEE включва пациенти с каквото и да е засягане на лимфните възли, или ако няма засягане на лимфни възли, с размер на тумора >5 cm, или размер на тумора 2-5 cm със степен 2 (и висок геномен риск или Ki67 $\geq 20\%$) или степен 3.

Общо 5 101 пациенти, включително 20 мъже, са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или Kisqali 400 mg и AI (n=2 549), или AI прилаган самостоятелно (n=2 552). Пациентите са рандомизирани като са стратифицирани по анатомичен стадий (група II [n=2 154 (42,2%)] спрямо група III [n=2 947 (57,8%)]), предшествашо лечение (неoadювантна/адювантна химиотерапия „Да“ [n=4 432 (86,9%)] спрямо „Не“ [n=669 (13,1%)]), статус по отношение на менопаузата (жени в пременопауза и мъже [n=2 253 (44,2%)] спрямо жени в постменопауза [n=2 848 (55,8%)] и регион (Северна Америка/Западна Европа/Океания [n=3 128 (61,3%)] спрямо останалия свят [n=1 973 (38,7%)]). Kisqali се прилага перорално в доза 400 mg веднъж дневно в продължение на 21 последователни дни, последвано от 7 дни без лечение, в комбинация с летрозол 2,5 mg или анастрозол 1 mg перорално веднъж дневно в продължение на 28 дни. Гозерелин се прилага в доза 3,6 mg като инжекционен подкожен имплантат, приложен на ден 1 от всеки 28-дневен цикъл. Терапията с Kisqali продължава до завършване на лечение с продължителност 3 години от датата на рандомизиране (приблизително 39 цикъла).

Пациентите, включени в това проучване, са с медиана на възрастта 52 години (диапазон 24 до 90). 15,2% пациенти са на възраст 65 години и по-възрастни, включително 123 пациенти (2,4%) на възраст 75 години и по-възрастни. Включените пациенти са от европейската раса (73,4%), азиатци (13,2%), чернокожи или афро-американци (1,7%). Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1. Общо 88,2% от пациентите са получавали химиотерапия в неoadювантни или адювантни условия и 71,6% са получавали ендокринна терапия в неoadювантни или адювантни условия в рамките на 12 месеца преди включване в проучването.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без инвазивно заболяване (invasive disease-free survival, iDFS), определена като времето от рандомизацията до първата поява на: локален инвазивен рецидив на рак на гърдата, регионален инвазивен рецидив, далечен рецидив, смърт (по всяка причина), контралатерален инвазивен рак на гърдата или втори първичен инвазивен рак, неангажиращ гърда (с изключение на базални и плоскоклетъчни карциноми на кожата).

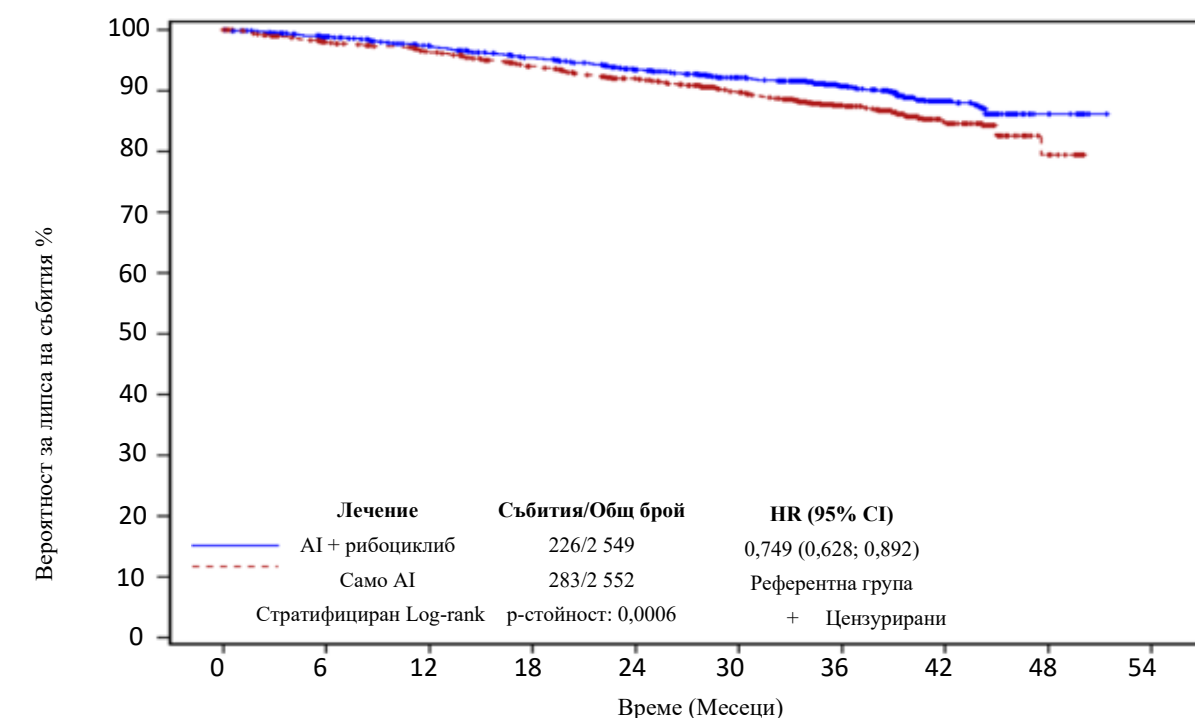
Първичната крайна точка на проучването е постигната при първичния анализ (заклучване на данните 11 януари 2023 г.). Статистически значимо подобрение на iDFS (коефициент на риск: 0,748; 95% CI: 0,618; 0,906; едностранен стратифициран log-rank тест р-стойност 0,0014) е демонстрирано при пациенти, приемащи Kisqali плюс AI в сравнение с AI, прилаган самостоятелно. В подгрупите по анатомичен стадий, менопаузален статус, регион, нодален статус, възраст, раса и предишна адювантна/неoadювантна химиотерапия или хормонални терапии се наблюдават сходни резултати.

Данните от последващ анализ (заклучване на данните 21 юли 2023 г.) са обобщени в Таблица 8, криви на Kaplan-Meier за iDFS са представени на Фигура 1. Медианата на продължителността на лечението при окончателния iDFS анализ е приблизително 30 месеца с медиана на периода на проследяване за iDFS 33,3 месеца в двете рамена на проучването. Общата преживяемост (ОП) все още не е достигната. Общо 172 пациенти (3,5%) са починали (83/2 525 в рамото на рибозиклиб спрямо 89/2 442 в рамото на AI, прилаган самостоятелно, HR 0,892; 95% CI: 0,661; 1,203).

Таблица 8 NATALEE – Резултати за ефикасност (iDFS) въз основа на оценката на изследователя (FAS) (заклучване на данните 21 юли 2023 г.)

	Kisqali плюс AI* N=2 549	AI N=2 552
Преживяемост без инвазивно заболяване (iDFS^a)		
Брой пациенти със събитие (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Коефициент на риск (95% CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
р-стойност ^b	0,0006	
iDFS на 36-ия месец (%; 95% CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI=доверителен интервал; N=брой пациенти.		
^a iDFS, определена като времето от рандомизацията до първата поява на: локален инвазивен рецидив на рак на гърдата, регионален инвазивен рецидив, далечен рецидив, смърт (по всяка причина), контралатерален инвазивен рак на гърдата или втори първичен инвазивен рак, неангажиращ гърда (с изключение на базални и плоскоклетъчни карциноми на кожата)		
^b номиналната р-стойност е получена от едностранен стратифициран log-rank тест.		
* Летрозол или анастрозол		

Фигура 1 NATALEE – Криви на Kaplan-Meier за iDFS въз основа на оценката на изследователя (заклучване на данните 21 юли 2023 г.)



AI + рибоциклиб	2549	2350	2273	2204	2100	1694	1111	368	21	0
Само AI	2552	2241	2169	2080	1975	1597	1067	354	26	0

AI = ароматазен инхибитор (летрозол или анастрозол)

р-стойността от стратифицирания log-rank тест е едностранна.

Има 204 (8,0%) събития за преживяемост без далечно заболяване (distant disease-free survival, DDFS) в рамото на Kisqali плюс AI в сравнение с 256 (10%) събития в рамото на AI, прилаган самостоятелно (HR: 0,749; 95% CI: 0,623; 0,900).

Авансирал рак на гърдата

Проучване CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali е оценен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза III за лечение на постменопаузални жени с HR-положителен, HER2-отрицателен, авансирал рак на гърдата, без предшестваща терапия на авансиралото заболяване, в комбинация с летрозол спрямо летрозол, прилаган самостоятелно.

Общо 668 пациенти са рандомизирани в отношение 1:1 да получават или Kisqali 600 mg и летрозол (n=334), или плацебо и летрозол (n=334), като са стратифицирани в зависимост от наличието на чернодробни и/или белодробни метастази (Да [n=292 (44%)] спрямо Не [n=376 (56%)]). Демографските и характеристиките на заболяването на изходно ниво са балансирани и сравними между двете рамена в проучването. Kisqali е прилаган перорално в доза 600 mg дневно в продължение на 21 последователни дни, последвано от 7 дни без лечение, в комбинация с летрозол 2,5 mg веднъж дневно в продължение на 28 дни. На пациентите не е позволено да преминават от плацебо към Kisqali по време на проучването или след прогресия на заболяването.

Пациентите, включени в проучването, са с медиана на възрастта 62 години (диапазон 23 до 91). 44,2% пациенти са на възраст 65 години и по-възрастни, включително 69 пациенти са по-възрастни от 75 години. Включените пациенти са от европейската раса (82,2%), азиатци (7,6%) и чернокожи (2,5%). Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1. При 46,6% от пациентите в рамото на Kisqali е прилагана химиотерапия в неoadювантни или адювантни условия и 51,3% са приемали антихормонална терапия в неoadювантни или адювантни условия преди да бъдат включени в проучването. 34,1% са *de novo* пациенти. 22,0% от пациентите имат

заболяване, засягащо само костите, а 58,8% от пациентите имат висцерално заболяване. Пациентите с предшестваща (нео)адювантна терапия с анастрозол или летрозол трябва да са приключили с нея поне 12 месеца преди рандомизацията в проучването.

Първичен анализ

Първичната крайна точка на проучването е постигната при плановия междинен анализ, проведен след наблюдаване на 80% от случаите на целева преживяемост без прогресия (ПБП), като са използвани Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST версия 1.1), въз основа на оценка на изследвателя на цялата популация (всички рандомизирани пациенти) и потвърдена от заслепена, независима, централна радиологична оценка.

Резултатите за ефикасност показват статистически значимо подобрение в ПБП при пациентите, приемащи Kisqali плюс летрозол, спрямо пациентите, приемащи плацебо плюс летрозол, в пълния набор за анализ (коефициент на риск 0,556; 95% CI: 0,429; 0,720; едностранен стратифициран log-rank тест р-стойност 0,00000329) с клинично значим терапевтичен ефект.

Данните за цялостния здравен статус/качеството на живот показват, че няма значима разлика между рамото на Kisqali плюс летрозол и рамото на плацебо плюс летрозол.

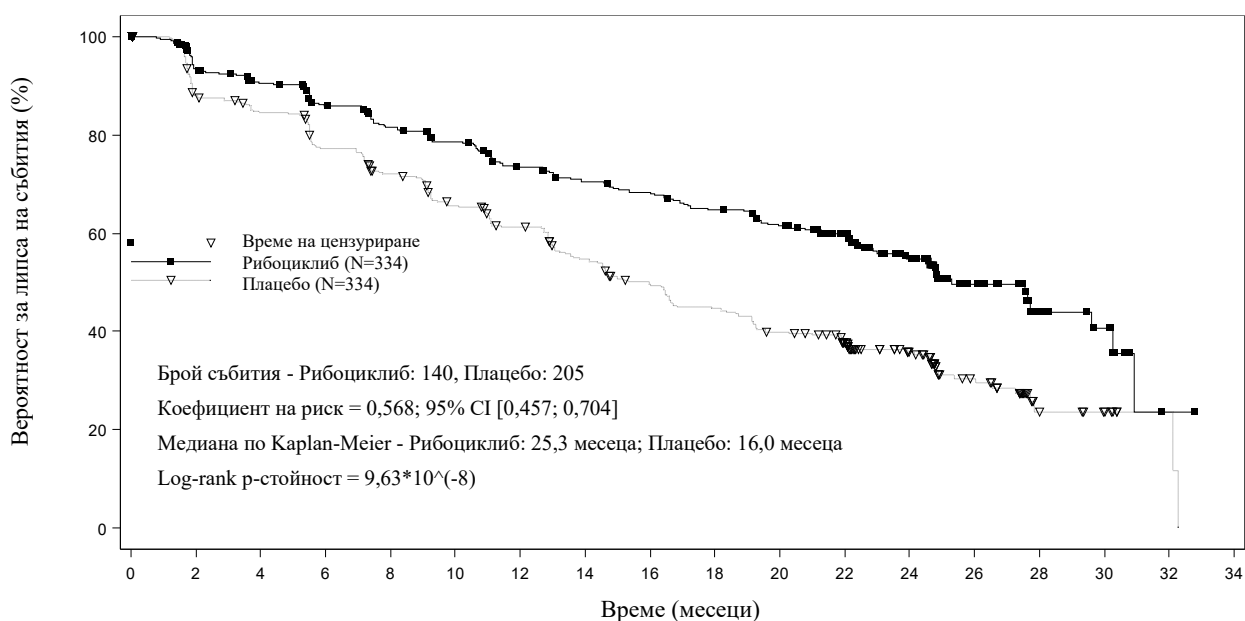
По-скорошна актуализация на данните за ефикасност (заклучване на данните 02 януари 2017 г.) е предоставена в Таблицы 9 и 10.

Медианата на ПБП е 25,3 месеца (95% CI: 23,0; 30,3) при пациентите, лекувани с рибоциклиб плюс летрозол, и 16,0 месеца (95% CI: 13,4; 18,2) при пациентите, приемащи плацебо плюс летрозол. 54,7% от пациентите, приемащи рибоциклиб плюс летрозол, се оценяват без прогресия на 24-тия месец спрямо 35,9% в рамото на плацебо плюс летрозол.

Таблица 9 MONALEESA-2 - Резултати за ефикасност (ПБП) въз основа на радиологичната оценка на изследвателя (заклучване на данните 02 януари 2017 г.)

	Актуализиран анализ	
	Kisqali плюс летрозол N=334	Плацебо плюс летрозол N=334
Преживяемост без прогресия		
Медиана на ПБП [месеци] (95% CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Коефициент на риск (95% CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-стойност ^a	9,63×10 ⁻⁸	
CI=доверителен интервал; N=брой пациенти		
^a p-стойността е получена от едностранен стратифициран log-rank тест.		

Фигура 2 MONALEESA-2 - Криви на Kaplan-Meier за ПБП въз основа на оценката на изследователя (заклучване на данните 02 януари 2017 г.)



Брой пациенти, все още изложени на риск																		
Време	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Рибоциклиб	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Плацебо	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Проведени са серия от предварително определени подгрупови анализи на ПБП в зависимост от прогностичните фактори и характеристиките на изходно ниво, за да се изследва вътрешното съответствие на терапевтичния ефект. Намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото на Kisqali плюс летрозол се наблюдава във всички отделни пациентски подгрупи по възраст, раса, предшестваща адювантна или неoadювантна химиотерапия или хормонална терапия, ангажиране на черния дроб и/или белия дроб и наличие само на метастатично костно заболяване. Това е видно при пациентите с чернодробни и/или белодробни метастази (HR 0,561 [95% CI: 0,424; 0,743], медиана на преживяемостта без прогресия [мПБП] 24,8 месеца за Kisqali плюс летрозол спрямо 13,4 месеца само за летрозол) и без чернодробни и/или белодробни метастази (HR 0,597 [95% CI: 0,426; 0,837], мПБП 27,6 месеца спрямо 18,2 месеца).

Актуализираните резултати за честотата на общ отговор и честотата на клинична полза са представени в Таблица 10.

Таблица 10 MONALEESA-2 - Резултати за ефикасност (ЧОО, ЧКП) въз основа на оценката на изследователя (заклучване на данните 02 януари 2017 г.)

Анализ	Kisqali плюс летрозол (%, 95% CI)	Плацебо плюс летрозол (%, 95% CI)	p-стойност ^c
Пълен набор за анализ	N=334	N=334	
Честота на общ отговор ^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Честота на клинична полза ^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Пациенти с измеримо заболяване	n=257	n=245	
Честота на общ отговор ^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Честота на клинична полза ^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ЧОО: Честота на общ отговор = процент пациенти с пълен отговор + частичен отговор ^b ЧКП: Честота на клинична полза = процент пациенти с пълен отговор + частичен отговор (+ стабилно заболяване или непълен отговор/непрогресивно заболяване ≥ 24 седмици) ^c p-стойностите са получени от едностранен Cochran-Mantel-Haenszel хи-квадрат тест			

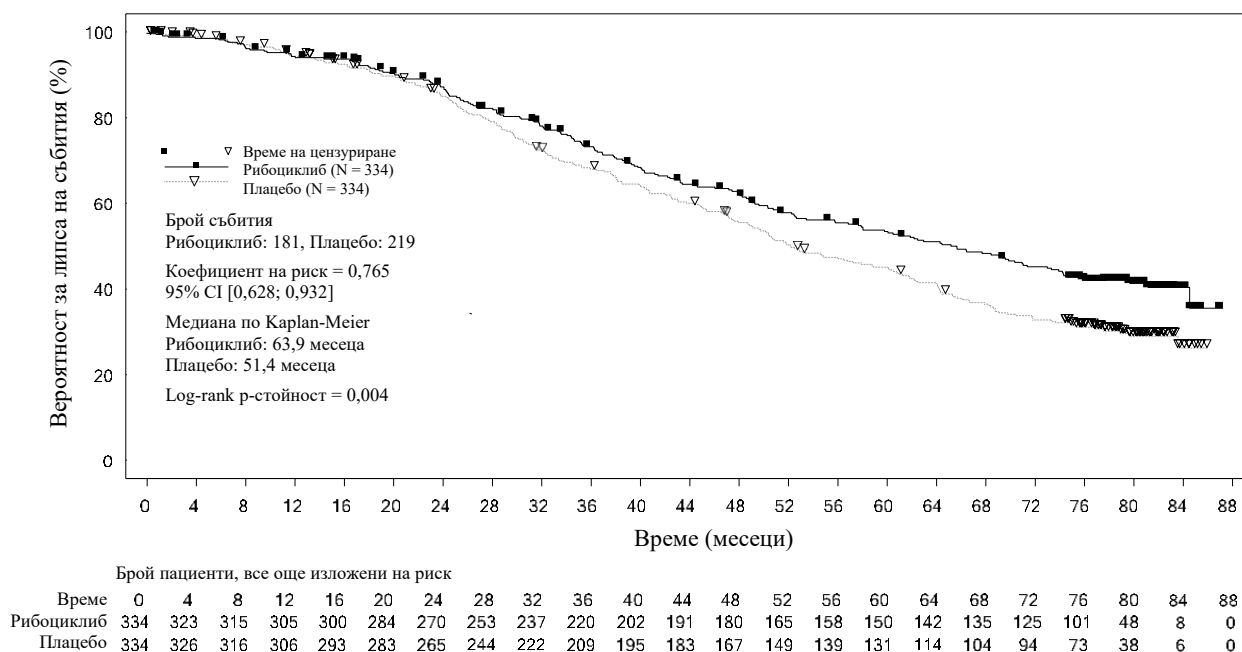
Финален анализ на ОП

Резултатите от този финален анализ на ОП на цялата популация в проучването са представени в Таблица 11 и Фигура 3.

Таблица 11 MONALEESA-2 - Резултати за ефикасност (ОП) (заклучване на данните 10 юни 2021 г.)

Обща преживяемост, цялата популация в проучването	Kisqali плюс летрозол N=334	Плацебо плюс летрозол N=334
Брой събития – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Медиана на ОП [месеци] (95% CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Коефициент на риск ^a (95% CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-стойност ^b	0,004	
Честота на липса на събития при ОП, (%) (95% CI)		
24 месеца	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 месеца	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 месеца	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
CI=доверителен интервал ^a Коефициентът на риск е получен по стратифицирания модел на Сох РН ^b p-стойността е получена от едностранен log-rank тест (p<0,0219 за потвърждаване на превъзходство по отношение на ефикасността). Стратифицирането е направено по статус за наличие на белодробни и/или чернодробни метастази чрез IRT (интерактивна технология за отговор)		

Фигура 3 MONALEESA-2 - Криви на Kaplan-Meier за ОП в цялата популация (заклучване на данните 10 юни 2021 г.)



Log-rank тестът и моделът на Cox PH са стратифицирани по белодробни и/или чернодробни метастази чрез IRT.

Едностранната P-стойност е получена чрез стратифициран log-rank тест.

Проучване CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali е оценен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза III при лечение на жени в пре- и перименопауза с хормон рецептор-положителен, HER2-отрицателен авансирал рак на гърдата в комбинация с НСАИ или тамоксифен плюс гозерелин спрямо плацебо в комбинация с НСАИ или тамоксифен плюс гозерелин. Пациентите в MONALEESA-7 не са приемали преди това хормонална терапия за лечение на авансирал рак на гърдата.

Общо 672 пациенти са рандомизирани в отношение 1:1 да приемат или Kisqali 600 mg плюс НСАИ/тамоксифен плюс гозерелин (n=335), или плацебо плюс НСАИ/тамоксифен плюс гозерелин (n=337), стратифицирани въз основа на: наличието на чернодробни и/или белодробни метастази (Да [n=344 (51,2%)] спрямо Не [n=328 (48,8%)]), предшестваща химиотерапия за авансирало заболяване (Да [n=120 (17,9%)] спрямо Не [n=552 (82,1%)] и хормонална съпътстваща комбинирана терапия (НСАИ и гозерелин [n=493 (73,4%)] спрямо тамоксифен и гозерелин [n=179 (26,6%)]). Демографските и характеристиките на заболяването на изходно ниво са балансирани и сравними между рамената в проучването. Kisqali се прилага перорално в доза 600 mg дневно в продължение на 21 последователни дни, последвано от 7 дни без лечение, в комбинация с НСАИ (летрозол 2,5 mg или анастрозол 1 mg) или тамоксифен (20 mg), приети перорално веднъж дневно в продължение на 28 дни и гозерелин (3,6 mg), приложен подкожно на всеки 28 дни, до настъпване на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На пациентите не е позволено да преминават от лечение с плацебо към лечение с Kisqali по време на проучването или при прогресия на заболяването. Смяната на съпътстващата хормонална комбинирана терапия също не е позволена.

Пациентите, включени в проучването имат медиана на възрастта 44 години (диапазон 25 до 58) и 27,7% от пациентите са на възраст под 40 години. Повечето от включените пациенти са от европейската раса (57,7%), азиатци (29,5%) или чернокожи (2,8%) и почти всички пациенти (99,0%) имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Преди включване в проучването, от тези 672 пациенти 14% са приемали предшестваща химиотерапия за метастатично заболяване, 32,6% от пациентите са получавали химиотерапия като адювантна

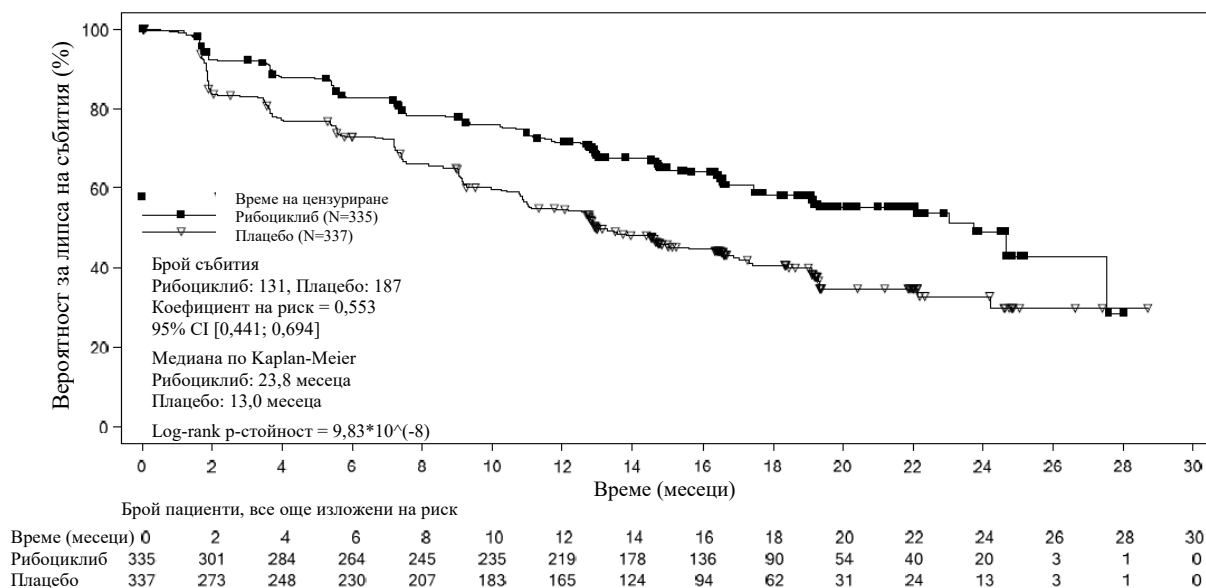
терапия, а 18,0% като неoadювантна; 39,6% са приемали хормонална терапия като адювантна терапия, а 0,7% като неoadювантна. В проучване E2301 40,2% от пациентите имат *de novo* метастатично заболяване, 23,7% имат само костно заболяване, а 56,7% имат висцерално заболяване.

Проучването достига първичната крайна точка в първичния анализ, проведен след 318 случая на преживяемост без прогресия (ПБП) въз основа на оценката на изследователя като са използвани критериите RECIST версия 1.1 в целия набор за анализ (всички рандомизирани пациенти). Първичните резултати за ефикасност се подкрепят от резултатите по отношение на ПБП въз основа на заслепена, независима, централна радиологична оценка. Медианата на времето на проследяване към момента на първичния анализ на ПБП е 19,2 месеца.

В цялата популация в проучването резултатите за ефикасност демонстрират статистически значимо подобрение на ПБП при пациентите, приемащи Kisqali плюс НСАИ/тамоксифен плюс гозерелин спрямо пациентите, получаващи плацебо плюс НСАИ/тамоксифен плюс гозерелин (коефициент на риск 0,553; 95% CI: 0,441; 0,694; p -стойност $9,83 \times 10^{-8}$, получена чрез едностранен стратифициран log-rank тест) с клинично значим терапевтичен ефект. Медианата на ПБП е 23,8 месеца (95% CI: 19,2; NE) при пациентите, лекувани с Kisqali плюс НСАИ/тамоксифен плюс гозерелин, и 13,0 месеца (95% CI: 11,0; 16,4) при пациентите, получаващи плацебо плюс НСАИ/тамоксифен плюс гозерелин.

Разпределението на ПБП е обобщено чрез кривите на Kaplan-Meier за ПБП на Фигура 4.

Фигура 4 MONALEESA-7 – Криви на Kaplan-Meier за ПБП в цялата популация въз основа на оценката на изследователя



Резултатите за ПБП въз основа на заслепена независима централна радиологична оценка на случайно избрана извадка на приблизително 40% от рандомизираните пациенти са в подкрепа на първичните резултати за ефикасност въз основа на оценката на изследователя (коефициент на риск 0,427; 95% CI: 0,288; 0,633).

По времето на първичния анализ на ПБП данните за общата преживяемост не са били готови с 89 (13%) смъртни случая (HR 0,916 [95% CI: 0,601; 1,396]).

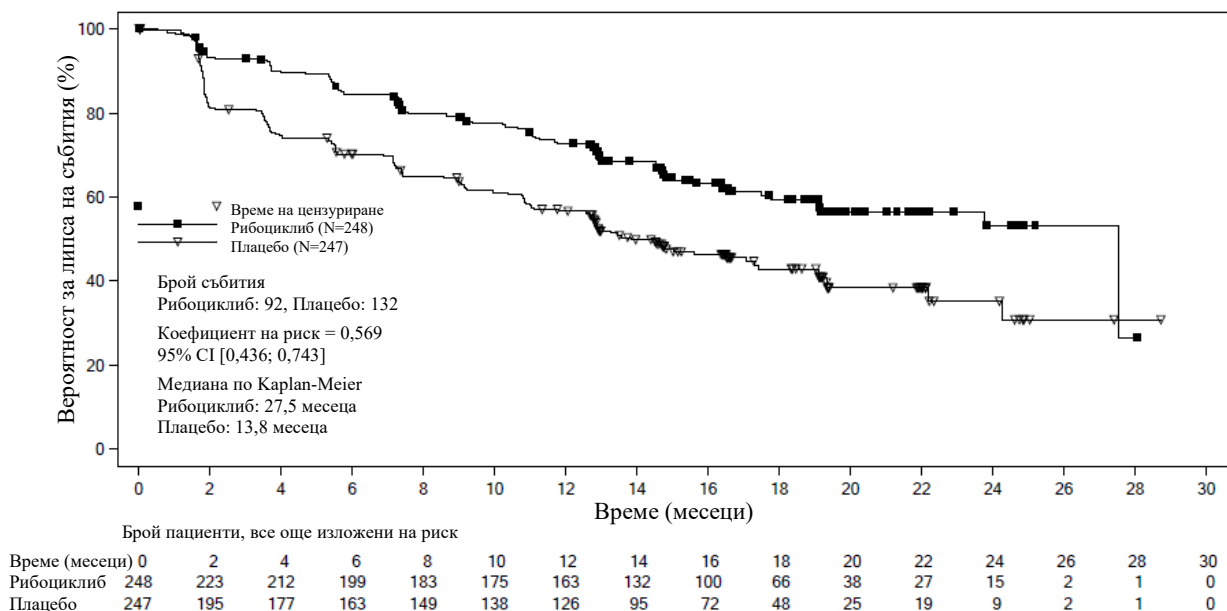
Честотата на общ отговор (ЧОО) според оценката на изследователя въз основа на RECIST версия 1.1 е по-висока в рамото на Kiqali (40,9%; 95% CI: 35,6; 46,2) спрямо рамото на плацебо (29,7%; 95% CI: 24,8; 34,6, $p=0,00098$). Наблюдаваната честота на клинична полза (ЧКП) е по-висока в рамото на Kiqali (79,1%; 95% CI: 74,8; 83,5) спрямо рамото на плацебо (69,7%; 95% CI: 64,8; 74,6; $p=0,002$).

В анализ на предварително определени подгрупи на 495 пациенти, приемащи Kiqali или плацебо в комбинация с HCAI плюс гозерелин, медианата на ПБП е 27,5 месеца (95% CI: 19,1; NE) в подгрупата на Kiqali плюс HCAI и 13,8 месеца (95% CI: 12,6; 17,4) в подгрупата на плацебо плюс HCAI [HR: 0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 12, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП са представени на Фигура 5.

Таблица 12 MONALEESA-7 – Резултати за ефикасност (ПБП) при пациенти, приемащи HCAI

	Kisqali плюс HCAI плюс гозерелин N=248	Плацебо плюс HCAI плюс гозерелин N=247
Преживяемост без прогресия^a		
Медиана на ПБП [месеци] (95% CI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; NE = Не е оценено.		
^a ПБП въз основа на радиологична оценка на изследователя		

Фигура 5 MONALEESA-7 – Криви на Kaplan-Meier за ПБП въз основа на оценката на изследователя при пациенти, получаващи HCAI



Резултатите за ефикасност по отношение на честотата на общ отговор (ЧОО) и честотата на клинична полза (ЧКП) според оценката на изследователя въз основа на RECIST версия 1.1 са представени в Таблица 13.

Таблица 13 MONALEESA-7 – Резултати за ефикасност (ЧОО, ЧКП) въз основа на оценката на изследователя при пациенти, получаващи НСАИ

Анализ	Kisqali плюс НСАИ плюс гозерелин (%, 95% CI)	Плацебо плюс НСАИ плюс гозерелин (%, 95% CI)
Пълен набор за анализ	N=248	N=247
Честота на общ отговор (ЧОО)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Честота на клинична полза (ЧКП)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Пациенти с измеримо заболяване	n=192	n=199
Честота на общ отговор^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Честота на клинична полза^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ЧОО: Честота на общ отговор = процент пациенти с пълен отговор + частичен отговор ^b ЧКП: Честота на клинична полза = процент пациенти с пълен отговор + частичен отговор + (стабилно заболяване или непълен отговор/непрогресивно заболяване ≥24 седмици)		

Резултатите в подгрупата на Kisqali плюс НСАИ съответстват между отделните подгрупи, обособени във основа на възрастта, расата, предшестваща адювантна/неoadювантна химиотерапия или хормонална терапия, ангажиране на черния дроб и/или белия дроб и наличие само на метастатично костно заболяване.

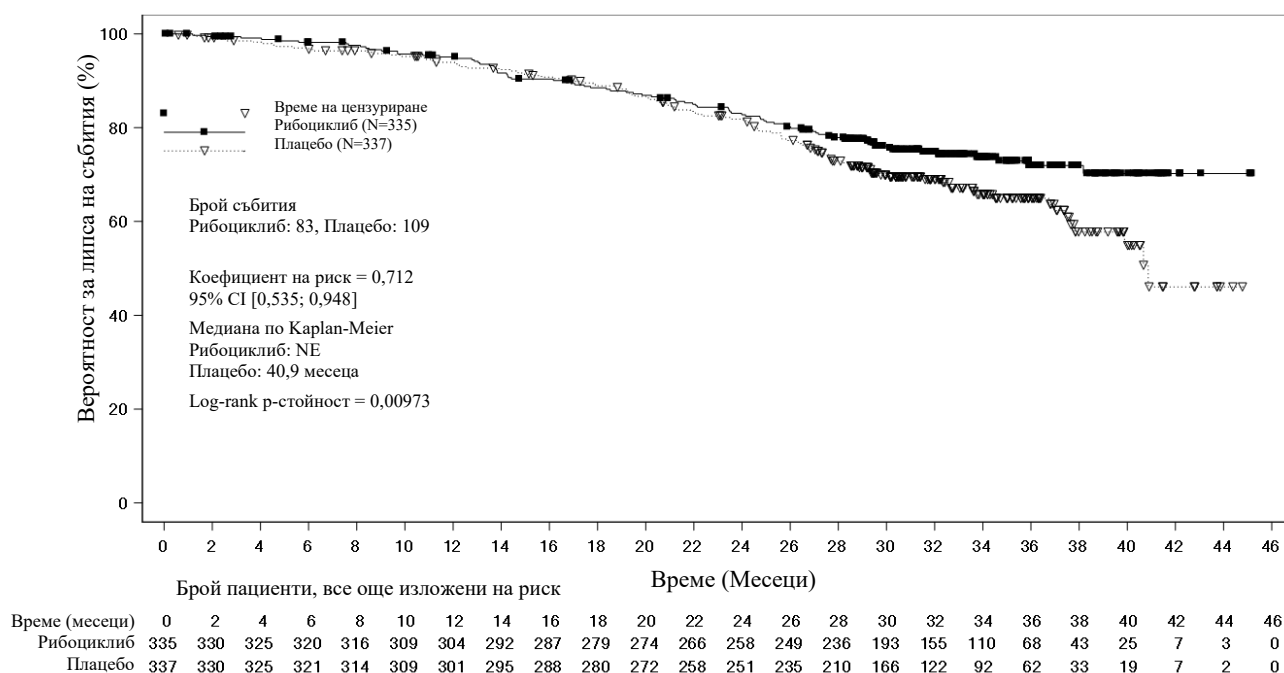
По-пълна актуализация на данните за обща преживяемост (заклучване на данните 30 ноември 2018 г.) е представена в Таблица 14 и Фигури 6 и 7.

Във втория анализ за ОП проучването постига ключовата си вторична крайна точка, като демонстрира статистически значимо подобрение на ОП.

Таблица 14 MONALEESA-7 – Резултати за ефикасност (ОП) (заклучване на данните 30 ноември 2018 г.)

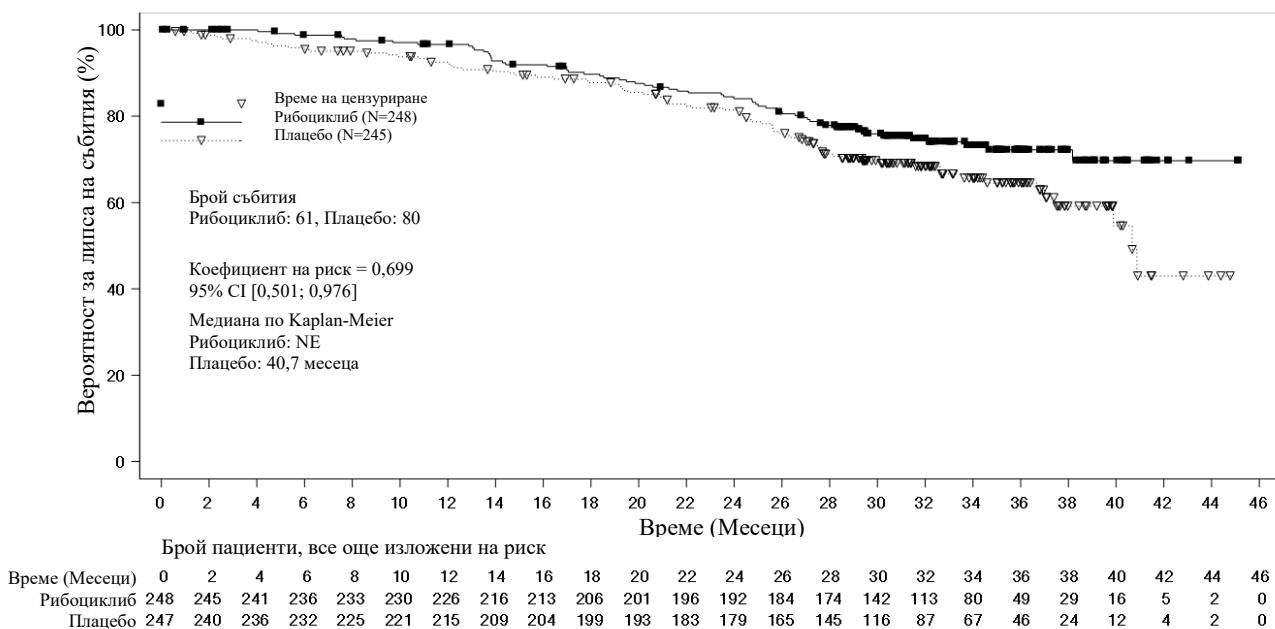
	Актуализиран анализ	
Обща преживяемост, цялата популация в проучването	Kisqali 600 mg N=335	Плацебо N=337
Брой събития – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Медиана на ОП [месеци] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Коефициент на риск (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-стойност ^a	0,00973	
Обща преживяемост, НСАИ подгрупа	Kisqali 600 mg n=248	Плацебо n=247
Брой събития – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Медиана на ОП [месеци] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Коефициент на риск (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI=доверителен интервал, NE=Не е оценимо, N=брой пациенти;		
^a p-стойността е получена чрез едностранен log-rank тест, стратифициран по белодробни и/или чернодробни метастази, предшестваща химиотерапия за авансирало заболяване и хормонална терапия чрез IRT (интерактивна технология за отговор).		

Фигура 6 MONALEESA-7 – Криви на Kaplan Meier за окончателния анализ за ОП (заклучване на данните 30 ноември 2018 г.)



Log-rank тестът и Cox моделът са стратифицирани по белодробни и/или чернодробни метастази, предшестваща химиотерапия за авансирало заболяване и хормонална комбинирана терапия чрез IRT

Фигура 7 MONALEESA-7 – Криви на Kaplan Meier за окончателния анализ за ОП при пациенти, получаващи НСАИ (заклучване на данните 30 ноември 2018 г.)



Коефициентът на риск се основава на нестратифицирания модел на Сох.

В допълнение, вероятността от прогресия при следваща линия на лечение или смърт (ПБП2) при пациенти, които по-рано в проучването са приемали рибоциклиб, е по-малка, в сравнение с пациентите в рамото на плацебо с коефициент на риск 0,692 (95% CI: 0,548; 0,875) в цялата популация в проучването. Медианата за ПБП2 е 32,3 месеца (95% CI: 27,6; 38,3) в рамото на плацебо и не е достигната (95% CI: 39,4; NE) в рамото на рибоциклиб. Подобни резултати са наблюдавани в подгрупата на НСАИ, с коефициент на риск 0,660 (95% CI: 0,503; 0,868) и медиана за ПБП2 32,3 месеца (95% CI: 26,9; 38,3) в рамото на плацебо спрямо недостигнатите проценти (95% CI: 39,4; NE) в рамото на рибоциклиб.

Проучване CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali е оценен в рандомизирано в съотношение 2:1, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза III при 726 жени в постменопауза с хормон рецептор-положителен, HER2-отрицателен авансирал рак на гърдата, които не са приемали или са приемали само една линия предшестваща хормонална терапия в комбинация с фулвестрант спрямо фулвестрант, прилаган самостоятелно.

Пациентите, включени в това проучване, имат медиана на възрастта 63 години (диапазон 31 до 89). 46,7% от пациентите са на възраст 65 години и по-възрастни, включително 13,8% пациенти на възраст 75 години и по-възрастни. Включените пациенти са от европейската раса (85,3%), азиатци (8,7%) или чернокожи (0,7%) и почти всички пациенти (99,7%) имат функционален статус по ECOG 0 или 1. В проучването са включени пациенти, които ще провеждат първа или втора линия терапия (19,1% от тях имат *de novo* метастатично заболяване). Преди да бъдат включени в проучването 42,7% от пациентите са получавали химиотерапия като адювантна терапия, а 13,1% като неoadювантна терапия, докато 58,5% са получавали хормонална терапия като адювантно лечение, а 1,4% като неoadювантно лечение и 21% са получавали предшестваща хормонална терапия за лечение на авансирал рак на гърдата. В проучване F2301 21,2% имат само костно заболяване, а 60,5% имат висцерално заболяване.

Първичен анализ

Проучването достига първичната крайна точка в първичния анализ, проведен след 361 случая на преживяемост без прогресия (ПБП) въз основа на оценката на изследователя като са използвани критериите RECIST версия 1.1 в целия набор за анализ (всички рандомизирани пациенти, заключване на данните 03 ноември 2017 г.). Медианата на времето на проследяване към момента на първичния анализ е 20,4 месеца.

Първичните резултати за ефикасност показват статистически значимо подобрене на ПБП при пациентите, приемащи Kisqali плюс фулвестрант, спрямо пациентите, получаващи плацебо плюс фулвестрант, в пълния набор за анализ (коефициент на риск 0,593; 95% CI: 0,480; 0,732; p -стойност $4,1 \times 10^{-7}$, получена чрез едностранен стратифициран log-rank тест) с изчислено 41% понижение на относителния риск за прогресия или смърт в полза на рамото на Kisqali плюс фулвестрант.

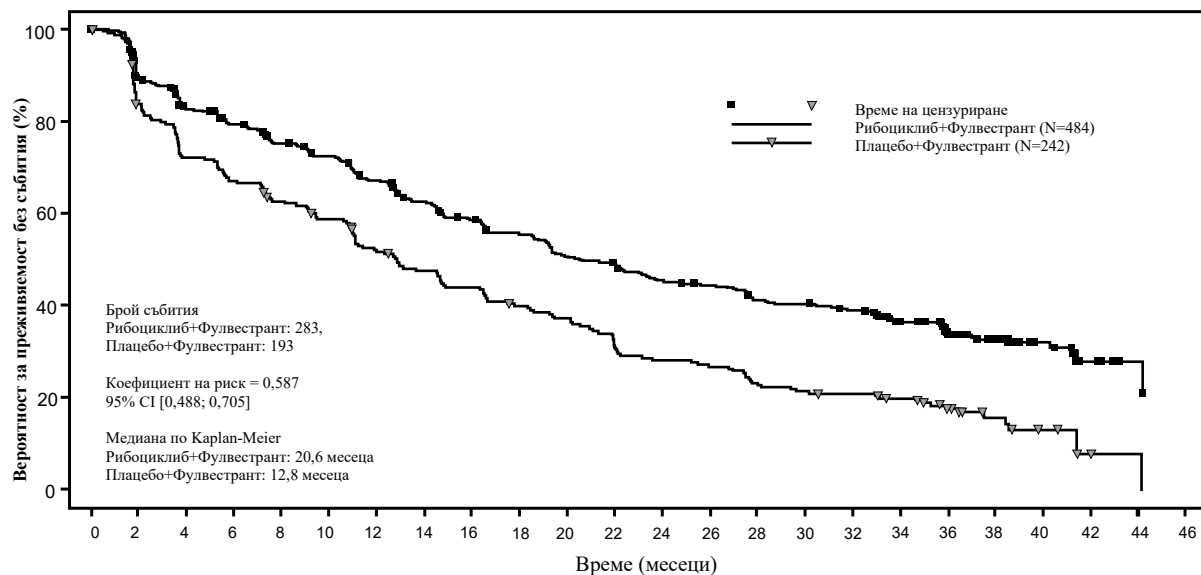
Първичните резултати за ефикасност са подкрепени от заслепена независима централна радиологична оценка на случайно избрана извадка на 40% от рандомизираните пациенти (коефициент на риск 0,492; 95% CI: 0,345; 0,703).

Детайлна актуализация на ПБП е извършена по време на втория междинен анализ на ОП, а актуализираните ПБП резултати за общата популация и за подгрупите с предшестваща хормонална терапия са обобщени в Таблица 15, а кривите на Kaplan-Meier са представени на Фигура 8.

Таблица 15 MONALEESA-3 (F2301)– Актуализирани резултати за ПБП въз основа на оценка на изследователя (заклучване на данните 03 юни 2019 г.)

	Kisqali плюс фулвестрант N=484	Плацебо плюс фулвестрант N=242
Преживяемост без прогресия в общата популация на проучването		
Брой събития – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Медиана на ПБП [месеци] (95% CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Коефициент на риск (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Първа линия на лечение подгрупа ^a	Kisqali плюс фулвестрант n=237	Плацебо плюс фулвестрант n=128
Брой събития - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Медиана на ПБП [месеци] (95% CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Коефициент на риск (95% CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Втора линия на лечение или подгрупа с ранен рецидив ^b	Kisqali плюс фулвестрант n=237	Плацебо плюс фулвестрант n=109
Брой събития - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Медиана на ПБП [месеци] (95% CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Коефициент на риск (95% CI)	0,571 (0,443; 0,737)	
CI= доверителен интервал		
^a пациенти с <i>de novo</i> авансирал рак на гърдата без предшестваща хормонална терапия и пациенти с рецидив след 12 месеца от приключването на (нео)адювантна хормонална терапия.		
^b пациенти с рецидив на заболяването по време на адювантна терапия или в рамките на 12 месеца след приключване на (нео)адювантна хормонална терапия, и пациенти с настъпила прогресия на заболяването след една линия на хормонална терапия за авансирало заболяване.		

Фигура 8 MONALEESA-3 (F2301) – Криви на Kaplan-Meier за ПБП въз основа на оценката на изследователя (FAS) (заклучване на данните 03 юни 2019 г.)



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

Резултатите за ефикасност по отношение на честотата на общ отговор (ЧОО) и честотата на клинична полза (ЧКП) според оценката на изследователя въз основа на RECIST версия 1.1 са представени в Таблица 16.

Таблица 16 MONALEESA-3 - Резултати за ефикасност (ЧОО, ЧКП) въз основа на оценката на изследователя (заклучване на данните 03 ноември 2017 г.)

Анализ	Kisqali плюс фулвестрант (%, 95% CI)	Плацебо плюс фулвестрант (%, 95% CI)
Пълен набор за анализ	N=484	N=242
Честота на общ отговор (ЧОО)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Честота на клинична полза (ЧКП)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Пациенти с измеримо заболяване	n=379	n=181
Честота на общ отговор^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Честота на клинична полза^b	69,4 (64,8; 74,0).	59,7 (52,5; 66,8)
^a ЧОО: пропорцията пациенти с пълен отговор + частичен отговор		
^b ЧКП: пропорцията пациенти с пълен отговор + частичен отговор + (стабилно състояние на заболяването или непълен отговор/непрогресивно заболяване ≥ 24 седмици)		

Коефициентите на риск въз основа на анализ на предварително определени подгрупи пациенти, лекувани с Kisqali плюс фулвестрант, показват съпоставими ползи при различните подгрупи, обособени въз основа на възрастта, наличие на предшестващо лечение (при ранно или авансирало заболяване), предшестваща адювантна/неoadювантна химиотерапия или хормонална терапия, ангажиране на черния дроб и/или белия дроб и наличие само на метастатично костно заболяване.

Анализ на ОП

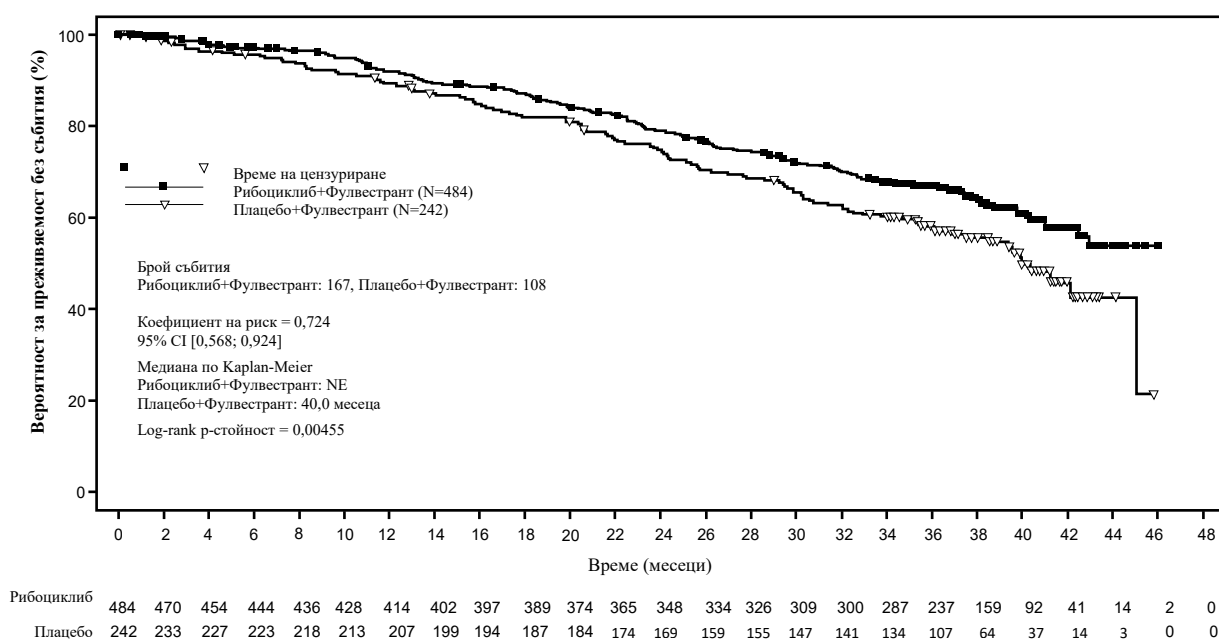
Във втория анализ на ОП проучването изпълнява вторичните си крайни точки, като демонстрира статистически значимо подобрение в ОП.

Резултатите от този окончателен анализ на ОП в цялата популация на проучването и от анализа на подгрупите са представени в Таблица 17 и Фигура 9.

Таблица 17 MONALEESA-3 (F2301) – Резултати за ефикасност (ОП) (заклучване на данните 03 юни 2019 г.)

	Kisqali плюс фулвестрант	Плацебо плюс фулвестрант
Цялата популация на проучването	N=484	N=242
Брой събития - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Медиана на ОП [месеци] (95% CI)	NE, (NE; NE)	40 (37; NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p-стойност ^b	0,00455	
Първа линия на лечение подгрупа	n=237	n=128
Брой събития - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,700 (0,479; 1,021)	
Втора линия на лечение или подгрупа с ранен рецидив	n=237	n=109
Брой събития - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,730 (0,530; 1,004)	
NE = Не е оценимо		
^a Коефициентът на риск е получен чрез Cox PH модел, стратифициран по белодробни и/или чернодробни метастази, предшестваща хормонална терапия.		
^b Едностранный р-стойност е получена чрез log-rank тест, стратифициран по белодробни и/или чернодробни метастази, предшестваща хормонална терапия чрез IRT. Р-стойността е едностранна и е сравнена с праг от 0,01129, определен от Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) алфа-функцията за разпределение за общо ниво на значимост от 0,025.		
^b Коефициентът на риск е получен чрез нестратифициран Cox PH модел.		

Фигура 9 MONALEESA-3 (F2301) – Криви на Kaplan-Meier за ОП (цялата анализирана група [FAS]) (заклучване на данните 03 юни 2019 г.)



Log-rank тестът и Cox моделът са стратифицирани по белодробни и/или чернодробни метастази, предшестваща химиотерапия за авансирало заболяване и хормонална терапия в комбинация с IRT.

Времето до прогресия на фона на последваща линия на лечение или смърт (ПБП2) при пациенти в рамото с Kisqali е по-дълго в сравнение с пациентите в рамото с плацебо (HR: 0,670 [95% CI: 0,542; 0,830]) в цялата популация на проучването. Медианата за ПБП2 е 39,8 месеца (95% CI: 32,5; NE) за рамото с Kisqali и 29,4 месеца (95% CI: 24,1; 33,1) за рамото с плацебо.

Проучване CLEE011A3201C (RIGHT Choice)

RIGHT Choice е рандомизирано, отворено проучване фаза II (N=222), сравняващо комбинацията от рибоциклиб плюс НСАИ (летрозол или анастрозол) плюс гозерелин (n=112) спрямо комбинирана химиотерапия (доцетаксел плюс капецитабин, паклитаксел плюс гемцитабин или капецитабин плюс винорелбин, n=110) при жени в пре- или перименопауза с HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал рак на гърдата, за които е била показана комбинирана химиотерапия. Пациентите не са получавали преди това хормонална терапия, с изключение на LHRH агонист, нито химиотерапия за авансирал рак на гърдата.

Първичната крайна точка преживяемост без прогресия (ПБП) е постигната към момента на първичния анализ (дата на заключване на данните: 12 април 2022 г.) със статистически значимо подобрене на ПБП в рамото на рибоциклиб плюс НСАИ в сравнение с рамото на комбинирана химиотерапия (HR: 0,536; 95% CI: 0,363; 0,793; едностранен стратифициран log-rank тест p-стойност=0,000727). Медианата на ПБП е 24,0 месеца в рамото на рибоциклиб плюс НСАИ спрямо 12,3 месеца в рамото на комбинирана химиотерапия.

Вторичните крайни точки включват честота на общ отговор (ЧОО) и време до отговор (TTR), определени въз основа на оценката на местния изследовател, без потвърждение чрез образни изследвания. Непотвърдената ЧОО е 65,2% в рамото на рибоциклиб плюс НСАИ спрямо 60,0% в рамото на комбинирана химиотерапия. Медианата на TTR е 4,9 месеца в рамото на рибоциклиб плюс НСАИ спрямо 3,2 месеца в рамото на комбинирана химиотерапия.

Към крайната дата на заключение на данните (10 май 2023 г.) данните за ОП са недостатъчни, с 34 смъртни случая (30,4%) в рамото на рибоциклиб плюс НСАИ и 29 смъртни случая (26,4%) в рамото на комбинирана химиотерапия. Медианата на ОП не е достигната нито в рамото на рибоциклиб плюс НСАИ (95% CI, 38,6 месеца, NE), нито в рамото на комбинирана химиотерапия (95% CI: 30,8 месеца, NE); HR: 0,92, 95% CI: 0,56; 1,52.

Пациенти в старческа възраст

От всички пациенти, приемащи Kisqali в проучванията MONALEESA-2 и MONALEESA-3, репрезентативен процент от пациентите са на възраст ≥ 65 години и ≥ 75 години (вж. точка 5.1). Като цяло не се наблюдават различия между безопасността или ефективността на Kisqali при тези пациенти и по-младите пациенти (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

В трите основни проучвания (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7) 510 (53,8%) пациенти с нормална бъбречна функция, 341 (36%) пациенти с лека степен на бъбречно увреждане и 97 (10,2%) пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане са лекувани с рибоциклиб. Не са включени пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Резултатите за ПБП са съпоставими при пациентите с лека и с умерено тежка степен на бъбречно увреждане, които са приемали рибоциклиб с начална доза 600 mg, в сравнение с тези, с нормална бъбречна функция. Профилът на безопасност като цяло е съпоставим при кохортите с различна степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Проучване CLEE011Q12101

Проведено е многоцентрово проучване фаза I/II, за да се оцени ефикасността и безопасността на комбинацията рибоциклиб с TOTEM при педиатрични (4 до <18 години, n=10) и млади възрастни (18 до 20 години, n=2) пациенти с рецидивирал или рефрактерен (r/t) невробластом (NB), или други солидни тумори (включително алвеоларен рабдомиосарком/рабдомиосарком, злокачествен глиом, злокачествен астроцитом, глиобластом и медулобластом). Три кохорти са завършили фаза I, в частта за определяне на дозата, в която са проучвани следните схеми на прилагане при 28-дневен цикъл на лечение: рибоциклиб 200 mg/m²/ден (дни 1 до 21) плюс топотекан 0,75 mg/m²/ден и темозоломид 150 mg/m²/ден (дни 1 до 5) (едновременно прилагане); рибоциклиб 100 mg/m²/ден (дни 6 до 21) след топотекан 0,75 mg/m²/ден и темозоломид 150 mg/m²/ден (дни 1 до 5) (последователно прилагане); рибоциклиб 100 mg/m²/ден (дни 1 до 14) плюс топотекан 0,75 mg/m²/ден и темозоломид 100 mg/m²/ден (дни 1 до 5) (едновременно прилагане). Медианата на възрастта на пациентите е 14 години (n=12), 7 са от женски пол. Не е наблюдаван обективен отговор. В това проучване не е било възможно да се определят максималната поносима доза (maximum tolerated dose, MTD) и препоръчителната доза за фаза II (recommended phase II dose, RP2D), поради дозолимитираща токсичност (dose-limiting toxicity, DLT). Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kisqali във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на рибоциклиб е изследвана при пациенти с авансирал рак след перорално приложение на дневни дози от 50 mg до 1 200 mg. Здравите доброволци приемат единични перорални дози, вариращи от 400 mg до 600 mg, или многократни дневни дози (8 дни) по 400 mg.

Абсорбция

Средно геометричната абсолютна бионаличност на рибоциклиб след единична перорална доза 600 mg при здрави доброволци е 65,8%.

Времето за достигане на $C_{\max}$ ($T_{\max}$) след перорално приложение на рибоциклиб е между 1 и 4 часа. Рибоциклиб има малко повече от пропорционално повишаване на експозицията ($C_{\max}$ и AUC) в изследвания дозов интервал (50 до 1 200 mg). При многократно прилагане веднъж дневно стационарно състояние обикновено се постига след 8 дни и рибоциклиб кумулира със средно геометричен индекс на кумулиране 2,51 (интервал: 0,97 до 6,40).

Ефект на храната

Сравнено с прием на гладно, пероралното приложение на единична доза рибоциклиб 600 mg филмирани таблетки с богата на мазнини, висококалорична храна не повлиява скоростта и степента на абсорбция на рибоциклиб.

Разпределение

Свързването на рибоциклиб с човешките плазмени протеини *in vitro* е приблизително 70% и е независимо от концентрацията (10 до 10 000 ng/ml). Рибоциклиб се разпределя еднакво между червените кръвни клетки и плазмата със средно съотношение кръв/плазма *in vivo* 1,04. Привидният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) е 1 090 l въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучвания показват, че при хора рибоциклиб се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм предимно чрез CYP3A4. След перорално приложение на единична доза 600 mg [^{14}C] рибоциклиб при хора основните метаболитни пътища на рибоциклиб включват окисление (деалкилиране, C и/или N-оксигениране, окисление (-2H)) и комбинации. Конюгатите от фаза II на метаболитите на рибоциклиб от фаза I се образуват чрез N-ацетилиране, сулфатиране, цистеинова конюгация, гликозилиране и глюкурониране. Рибоциклиб е основното циркулиращо лекарствено вещество в плазмата. Главните циркулиращи метаболити включват метаболит M13 (CC1284, N-хидроксилиране), M4 (LEQ803, N-деметиране) и M1 (вторичен глюкуронид). Клиничното действие (фармакологично и по отношение на безопасност) на рибоциклиб се дължи предимно на основното лекарство с пренебрежим принос на циркулиращите метаболити.

Рибоциклиб се метаболизира екстензивно като непромененото лекарствено вещество представлява 17,3% и 12,1% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Метаболит LEQ803 е значим метаболит в екскретите и представлява приблизително 13,9% и 3,74% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Редица други метаболити се откриват както в изпражненията, така и в урината в минимални количества ($\leq 2,78\%$ от приложената доза).

Елиминиране

Средно геометричният ефективен плазмен полуживот (въз основа на индекса на кумулиране) е 32,0 часа (63% CV), а средно геометричният изчислен перорален клирънс (CL/F) е 25,5 l/hr (66% CV) в стационарно състояние и доза 600 mg при пациенти с авансирал рак. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ експозицията на рибоциклиб при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий се очаква да е малко по-ниска от тази при пациенти с авансирал рак на гърдата, лекувани със същата доза. Средно геометричният изчислен терминален плазмен полуживот ($T_{1/2}$) на рибоциклиб варира от 29,7 до 54,7 часа, а средно геометричният CL/F на рибоциклиб варира от 39,9 до 77,5 l/hr при доза 600 mg в проучвания при здрави доброволци.

Рибоциклиб и неговите метаболити се елиминират предимно чрез изпражненията, с малък принос на бъбречния път на елиминиране. При 6 здрави доброволци от мъжки пол, след перорално приложение на единична доза [^{14}C] рибоциклиб, 91,7% от общата приложена радиоактивна доза се открива в рамките на 22 дни; изпражненията са основният път за екскреция (69,1%), а 22,6% от дозата се открива в урината.

Линейност/нелинейност

Рибоциклиб има малко повече от пропорционално повишаване на експозицията ($C_{\max}$ и AUC) в дозовия интервал от 50 mg до 1 200 mg както след прилагане на единична доза, така и при многократно прилагане. Този анализ е ограничен поради малкия размер на извадките при повечето кохорти с различни дози, като повечето от данните идват от кохортата на доза 600 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на рибоциклиб е оценено в проучване при бъбречно увреждане, което включва 14 здрави участници с нормална бъбречна функция (абсолютна скорост на гломерулна филтрация (absolute Glomerular Filtration Rate), $[aGFR] \geq 90 \text{ ml/min}$), 8 участници с лека степен на бъбречно увреждане ($aGFR$ 60 до $< 90 \text{ ml/min}$), 6 участници с умерено тежка степен на бъбречно увреждане ($aGFR$ 30 до $< 60 \text{ ml/min}$), 7 участници с тежка степен на бъбречно увреждане ($aGFR$ 15 до $< 30 \text{ ml/min}$) и 3 участници с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) ($aGFR < 15 \text{ ml/min}$) при единична доза рибоциклиб 400 mg.

AUC_{inf} се повишава 1,6 пъти, 1,9 пъти и 2,7 пъти, а $C_{\max}$ се повишава 1,8 пъти, 1,8 пъти и 2,3 пъти при пациенти с лека, умерено тежка и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с експозицията при участници с нормална бъбречна функция. Тъй като проучванията за ефикасност и безопасност на рибоциклиб включват голяма част пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.1), данните от участниците с умерено тежка или тежка степен на бъбречно увреждане в проучването за бъбречно увреждане също са сравнени и със сборни данни за участниците с нормална бъбречна функция и лека степен на бъбречно увреждане. В сравнение със сборните данни за участниците с нормална бъбречна функция и лека степен на бъбречно увреждане AUC_{inf} се повишава 1,6 пъти и 2,2 пъти, а $C_{\max}$ се повишава съответно 1,5 пъти и 1,9 пъти при участници с умерено тежка и тежка степен на бъбречно увреждане. Разликата в кратността при участници с ESRD не е изчислена поради малкия брой участници, но резултатите показват подобна или леко повишена експозиция на рибоциклиб в сравнение с участниците с тежка степен на бъбречно увреждане.

Ефектът на бъбречната функция върху фармакокинетиката на рибоциклиб също е оценен и при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата, включени в проучвания за ефикасност и безопасност, в които пациентите са получавали начална доза 600 mg (вж. точка 5.1). В подгрупов анализ на фармакокинетичните данни от проучванията при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата след перорално приложение на 600 mg рибоциклиб като единична доза или при многократно прилагане, AUC_{inf} и $C_{\max}$ на рибоциклиб при пациенти с лека ($n=57$) или умерено тежка ($n=14$) степен на бъбречно увреждане, са сравнени с AUC_{inf} и $C_{\max}$ при пациенти с нормална бъбречна функция ($n=86$), което предполага липса на клинично значим ефект на леката или умерено тежка степен на бъбречно увреждане върху експозицията на рибоциклиб.

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетично проучване при участници без рак с чернодробно увреждане леката степен на чернодробно увреждане не оказва влияние върху експозицията на рибоциклиб (вж. точка 4.2). Средната експозиция на рибоциклиб се повишава по-малко от 2 пъти при пациентите с умерено тежка (средно геометрично отношение [СГО]: 1,44 за $C_{\max}$; 1,28 за AUC_{inf}) и тежка (СГО: 1,32 за $C_{\max}$; 1,29 за AUC_{inf}) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, който включва 160 пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата с нормална чернодробна функция и 47 пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, леката степен на чернодробно увреждане не оказва влияние върху експозицията на рибоциклиб, което допълнително подкрепя данните от специалното проучване при чернодробно увреждане. Рибоциклиб не е проучван при пациенти с рак на гърдата, с умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане.

Влияние на възрастта, теглото, пола и расата

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими ефекти на възрастта, телесното тегло или пола върху системната експозиция на рибоциклиб, които да изискват коригиране на дозата. Данните относно различията във фармакокинетиката, дължащи се на расата, са прекалено оскъдни, за да се правят заключения.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рибоциклиб е оценена при педиатрични (n=10) и млади възрастни (n=2) пациенти с рецидивирал или рефрактерен невробластом, или други солидни тумори в частта за определяне на дозата в проучване фаза I/II на Kisqali в комбинация с TOTEM при едновременно или последователно прилагане (вж. точка 5.1). Експозицията на рибоциклиб се повишава с увеличаване на дозата от 100 до 200 mg/m²/ден с T_{max} между 1 и 4 часа при всички пациенти. При доза рибоциклиб 100 mg/m²/ден при едновременно прилагане на TOTEM, средно геометричният CL/F на рибоциклиб в стационарно състояние е 35,4 l/h (69% CV), а средно геометричният индекс на кумулиране е 1,06 (53,9% CV) (n=5).

Данни за взаимодействия *in vitro*

Влияние на рибоциклиб върху цитохром P450 ензимите

In vitro рибоциклиб е обратим инхибитор на CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4/5 и зависим от времето инхибитор на CYP3A4/5 при клинично значими концентрации. Изследванията *in vitro* показват, че рибоциклиб няма потенциал да инхибира активността на CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 при клинично значими концентрации. Рибоциклиб няма потенциал за зависимо от времето инхибиране на CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6.

In vitro данните показват, че рибоциклиб няма потенциал да индуцира UGT ензимите или CYP ензимите CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 чрез PXR. Поради тази причина е малко вероятно Kisqali да повлияе субстратите на тези ензими. *In vitro* данните не са достатъчни да се изключи потенциал на рибоциклиб да индуцира CYP2B6 чрез CAR.

Влияние на транспортерите върху рибоциклиб

Рибоциклиб е субстрат на P-гр *in vitro*, но въз основа на данни от проучване за баланс на масите, инхибирането на P-гр или BCRP е малко вероятно да окаже влияние върху експозицията на рибоциклиб при терапевтични дози. Рибоциклиб не е субстрат на чернодробните ъптейк транспортери OATP1B1, OATP1B3 или OCT-1 *in vitro*.

Влияние на рибоциклиб върху транспортерите

In vitro изследвания показват, че рибоциклиб има потенциал да инхибира активността на лекарствените транспортери P-гр, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. Рибоциклиб не инхибира OAT1, OAT3 или MRP2 *in vitro* в клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за безопасност

In vivo проучвания за безопасност по отношение на сърцето при кучета показват наличието на зависимо от дозата и концентрацията удължаване на QTc интервала при експозиция, която може да се очаква, че ще бъде достигната при пациенти след прием на препоръчителната доза 600 mg. Също така съществува възможност за предизвикване на случаи на камерни екстрасистол при повишена експозиция (приблизително 5 пъти над предвидената клинична C_{max}).

Токсичност при многократно прилагане

Проучвания за токсичност при многократно прилагане (терапевтична схема от 3 седмици на/1 седмица без) с продължителност до 27 седмици при плъхове и до 39 седмици при кучета, показват хепатобилиарната система (пролиферативни промени, холестаза, наличие на песъчинки в жлъчния мехур и сгъстена жлъчка) като основен прицелен орган за токсичност на рибоциклиб. Прицелните органи, свързани с фармакологичното действие на рибоциклиб в проучвания при многократно прилагане, включват костен мозък (хипоцелуларитет), лимфна система (лимфоидно изчерпване), чревна лигавица (атрофия), кожа (атрофия), кости (намалено образуване на костна тъкан), бъбреци (едновременно дегенерация и регенерация на тубулните епителни клетки) и тестиси (атрофия). Освен атрофичните промени, наблюдавани в тестисите, които показват тенденция за обратимост, всички други промени са изцяло обратими след 4 седмици без лечение. Експозицията на рибоциклиб при животни в проучванията за токсичност като цяло е по-малка или равна на тази, наблюдавана при пациенти, приемащи многократно доза 600 mg/дневно (въз основа на AUC).

Репродуктивна токсичност/фертилитет

Рибоциклиб показва фетотоксичност и тератогенност при дози, които не показват токсичност за майката при плъхове или зайци. При пренатална експозиция се наблюдава повишена честота на постимплантационните загуби и понижено фетално тегло при плъхове и рибоциклиб е тератогенен при зайци при експозиция по-ниска или 1,5 пъти на експозицията при хора, съответно при най-високата препоръчителна доза 600 mg/ден при пациенти с авансирал или метастатичен рак на гърдата въз основа на AUC.

При плъховете се забелязва понижено фетално тегло, съпроводено от скелетни промени, за които се счита, че са преходни и/или свързани с по-ниското фетално тегло. При зайците има нежелани ефекти върху ембриофеталното развитие, което се вижда от повишената честота на аномалии на фетуса (малформации и външни, висцерални и скелетни вариации) и растежа на фетуса (по-ниско фетално тегло). Тези находки включват редуцирани/малки белодробни лобове и допълнителен съд на аортната дъга и диафрагмална херния, липсващ акцесорен лоб или (частично) слети белодробни лобове и редуциран/малък акцесорен белодробен лоб (30 и 60 mg/kg), допълнително/рудиментарно тринадесето ребро и хиоидна кост с неправилна форма и намален брой на фалангите на палеца. Няма данни за ембриофетална смъртност.

В проучване на фертилитета при женски плъхове рибоциклиб не повлиява репродуктивната функция, фертилитета или ранното ембрионално развитие при нито една доза до 300 mg/kg/ден (което е вероятно при експозиция по-ниска или равна на клиничната експозиция на пациентите при най-високата препоръчителна доза 600 mg/ден въз основа на AUC).

Рибоциклиб не е оценяван в проучвания на фертилитета при мъжки животни. Въпреки че в проучвания за токсичност при плъхове и кучета се съобщава за атрофични промени в тестисите при експозиция, която е по-ниска или равна на експозицията при хора при най-високата препоръчителна дневна доза 600 mg/ден въз основа на AUC. Тези ефекти могат да бъдат свързани с директен антипролиферативен ефект върху тестикуларните герминативни клетки, водещ до атрофия на семиниферните тубули.

Рибоциклиб и неговите метаболити преминават в млякото при плъхове. Експозицията на рибоциклиб е по-висока в млякото отколкото в плазмата.

Генотоксичност

Проучванията за генотоксичност при бактериални *in vitro* системи и *in vitro* и *in vivo* системи при бозайници със или без метаболитна активация не откриват доказателства за наличието на генотоксичен потенциал на рибоциклиб.

Канцерогенност

Рибоциклиб е оценен за канцерогенност в едно 2-годишно проучване при плъхове.

Пероралното приложение на рибоциклиб в продължение на 2 години води до по-често възникване на ендометриални епителни тумори и жлезиста и сквамозна хиперплазия в матката/шийката на матката при женски плъхове при дози ≥ 300 mg/kg/ден, както и до по-често възникване на фоликуларни тумори в щитовидната жлеза при мъжки плъхове при доза 50 mg/kg/ден. Средната експозиция в стационарно състояние (AUC_{0-24h}) при женските и мъжките плъхове, при които се наблюдават неопластични промени, е съответно 1,2 и 1,4 пъти експозицията, която се постига при пациенти при препоръчителната доза 600 mg/ден. Средната експозиция в стационарно състояние (AUC_{0-24h}) при женските и мъжките плъхове, при която се забелязват неопластични промени, е съответно 2,2 и 2,5 пъти експозицията, което се постига при пациенти при доза 400 mg/ден.

Допълнителните пролиферативни промени, които на се неопластични, се състоят от увеличени чернодробни огнищни промени (базофилни и ясни клетки) и тестикуларна интерстициална (Leydig) клетъчна хиперплазия при мъжки плъхове съответно при дози ≥ 5 mg/kg/ден и 50 mg/kg/ден.

Механизмът при находките в щитовидната жлеза при мъжки плъхове вероятно включва специфичната за гризачите индукция на микрозомалните ензими в черния дроб, за която се счита, че не е от значение за хората. Ефектите върху матката/шийката на матката и върху тестикуларните интерстициални клетки (клетки на Leydig) са свързани с продължителна хипопролактинемия, вследствие на CDK4 инхибиране на функцията на лакотрофните клетки в хипофизата, променяща оста хипоталамус-хипофиза-гонада.

Всяко потенциално повишаване на съотношението естроген/прогестерон при хора по този механизъм ще бъде компенсирано чрез инхибиторното действие на съпътстваща антиестрогенна терапия върху синтеза на естроген, тъй като при хора Kisqali е показан в комбинация с естроген-понижаващи средства.

Предвид важните разлики между гризачите и хората по отношение на синтеза и ролята на пролактина, не се очаква този начин на действие да има последици при хората.

Проучвания при ювенилни животни

При ювенилни плъхове при перорално приложение от постнатален ден (PND) 14 (еквивалентен на възраст 1 година при хора) до PND 63, само при женските се наблюдава незначително обратимо намаляване на дължината на бедрената кост (-3% до -4% спрямо контролите). Нивото, при което не са наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL), е 150 mg/kg/ден при мъжките и 150/300 mg/kg/ден (увеличаване на дозата на PND 32) при женските. Експозицията при NOAEL, съответно при мъжките и женските, съответства на граница на експозиция от 5 до 22 пъти и от 4 до 6 пъти на педиатричната AUC_{0-24h} при доза 100 mg/m²/ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кросповидон тип А
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Соев лецитин (E322)
Поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PCTFE (поливинилхлорид/полихлоротрифлуороетилен) или PA/Al/PVC (полиамид/алуминий/поливинилхлорид), съдържащи 14 или 21 филмирани таблетки.

Единични опаковки, съдържащи 21, 42, 63, 126 или 189 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 63 (3 опаковки по 21), 126 (3 опаковки по 42) или 189 (3 опаковки по 63) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1221/001-014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 август 2017 г.
Дата на последно подновяване: 04 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
1. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнително характеризиране на ефикасността на Kisqali в комбинация с ароматазен инхибитор като адювантно лечение на пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив, ПРУ трябва да представи данни за 5-годишно проследяване на iDFS и OS от проучването NATALEE.	юни 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisqali 200 mg филмирани таблетки
рибоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа рибоциклиб сукцинат, еквивалентен на 200 mg рибоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

21 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
63 филмирани таблетки
126 филмирани таблетки
189 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Напишете дните на седмицата, като започнете с 1-вия ден от лечението. Зачеркнете кръгче при прием на всяка таблетка.

Приемайте Вашата доза веднъж дневно в продължение на 3 седмици, последвани от 1-седмична почивка.

Без Kisqali тази седмица

Ден

Седмица

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1221/001	21 филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/002	21 филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/003	42 филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/004	42 филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/005	63 филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/006	63 филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/013	126 филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/014	189 филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kisqali 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisqali 200 mg филмирани таблетки
рибоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа рибоциклиб сукцинат, еквивалентен на 200 mg рибоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 63 (3 опаковки по 21) филмирани таблетки
Групова опаковка: 126 (3 опаковки по 42) филмирани таблетки
Групова опаковка: 189 (3 опаковки по 63) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kisqali 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisqali 200 mg филмирани таблетки
рибоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа рибоциклиб сукцинат, еквивалентен на 200 mg рибоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

21 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.
42 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.
63 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Напишете дните на седмицата, като започнете с 1-вия ден от лечението. Зачеркнете кръгче при прием на всяка таблетка.

Приемайте Вашата доза веднъж дневно в продължение на 3 седмици, последвани от 1-седмична почивка

Без Kisqali тази седмица

Ден

Седмица

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) филмирани таблетки (в PCTFE/PVC блистери)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) филмирани таблетки (в PA/Al/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kisqali 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisqali 200 mg таблетки
рибоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Kisqali 200 mg филмирани таблетки рибоциклиб (ribociclib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kisqali и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kisqali
3. Как да приемате Kisqali
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kisqali
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kisqali и за какво се използва

Какво представлява Kisqali

Kisqali съдържа активното вещество рибоциклиб, което принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на циклин-зависими кинази (ЦЗК) 4 и 6.

За какво се използва Kisqali

Kisqali се използва при пациенти с вид рак на гърдата, наречен положителен за хормонален рецептор и отрицателен за рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) рак на гърдата, който е:

- локализиран в гърдата или може да се е разпространил към лимфните възли в областта на гърдата, без да е установено разпространение към други части на тялото, отстранен е по хирургичен път и има определени характеристики, които увеличават риска от нова поява на рака. Той се използва в комбинация с ароматазен инхибитор, който се използва като хормонална противотуморна терапия (рак на гърдата в ранен стадий). Жените, които не са в менопауза, и мъжете ще бъдат лекувани също така с лекарство, наречено агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH), което блокира производството на някои хормони.
- или напреднал, или метастатичен. Това означава, че ракът е нараснал извън гърдата и се е разпространил в лимфните възли на гърдата (локално напреднал) или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен). Kisqali се използва в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант, които се прилагат като хормонална противотуморна терапия. Жените, които не са в менопауза, ще бъдат лекувани също така с лекарство, наречено агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH), което блокира производството на някои хормони.

Как действа Kisqali

Kisqali действа като спира сигналите за растеж, изпращани от ЦЗК 4 и 6 протеините, и по този начин спира растежа и разпространението на раковите клетки. При рак на гърдата в ранен стадий, той може да предотврати повторна поява на рака след операция (лечението след операция се нарича адювантна терапия). При напреднал или метастатичен рак на гърдата, това лекарство може да забави прогресията на рака.

Ако имате някакви въпроси за това как действа Kisqali или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kisqali

Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар. Те могат да се различават от общата информация в тази листовка.

Не приемайте Kisqali

- ако сте алергични към рибоциклиб, фъстъци, соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Kisqali.

Ако нещо от изброеното по-долу се отнася за Вас преди да приемете Kisqali, кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако имате повишена температура, възпалено гърло или афти в устата поради инфекция (признаци на ниски нива на белите кръвни клетки).
- Ако имате някакви проблеми с черния дроб или преди това сте имали някакво чернодробно заболяване.
- Ако имате или сте имали сърдечни заболявания или нарушения на сърдечния ритъм, като неправилен сърдечен ритъм, включително състояние, наречено синдром на удължения QT интервал (удължаване на QT интервала) или ниски нива на калий, магнезий, калций или фосфор в кръвта.

Ако нещо от изброеното по-долу се отнася за Вас по време на лечението Ви с Kisqali, кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако имате комбинация от някои от следните симптоми: обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белези на кожата, висока температура, грипозни симптоми и увеличени лимфни възли (това може да са признаци на тежка кожна реакция).
В случай на тежка кожна реакция, Вашият лекар ще поиска от Вас да спрете незабавно лечението с Kisqali.
- Затруднено дишане, кашлица и недостиг на въздух (това може да са признаци на белодробни или дихателни проблеми).
Ако е необходимо, Вашият лекар може да прекъсне приема или да намали Вашата доза Kisqali, или да реши да спре окончателно лечението с Kisqali.

Проследяване по време на лечението с Kisqali

Ще Ви се правят редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението с Kisqali, за да се проверяват чернодробната функция, броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) и електролитите (солите в кръвта, включващи калий, калций, магнезий и фосфат) в организма. Дейността на сърцето също ще бъде следена преди и по време на лечението с Kisqali с помощта на изследване, наречено електрокардиограма (ЕКГ). Ако е необходимо, по време на лечението с Kisqali ще бъдат извършени допълнителни изследвания за оценка на бъбречната функция. Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да намали дозата Kisqali или временно да спре лечението, за да позволи на черния дроб, бъбреците,

кръвните клетки, нивата на електролитите или активността на сърцето да се възстановят. Вашият лекар може също така да реши да спре окончателно лечението с Kisqali.

Деца и юноши

Kisqali не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Kisqali

Преди да приемете Kisqali, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, които се отпускат по лекарско предписание, лекарства, които се отпускат без рецепта, билкови лекарства или добавки, тъй като те могат да повлияят действието на Kisqali. Винаги трябва да казвате на Вашия лекар, ако Ви бъде предписано ново лекарство, след като сте започнали лечението с Kisqali.

Това включва по-специално:

- Тамоксифен, друго лекарство за лечение на рак на гърдата.
- Някои лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, като кетоконазол, итраконазол, вориконазол или позаконазол.
- Някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ/СПИН, като ритонавир, саквинавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, телапревир и ефавиренц.
- Някои лекарства, използвани за лечение на гърчове или пристъпи (антиепилептици), като карбамазепин и фенитоин.
- Жълт кантарион (познат също като *Hypericum perforatum*) – билка, използвана за лечение на депресия и други състояния.
- Някои лекарства, използвани за лечение на проблеми в сърдечния ритъм или на високо кръвно налягане, като амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин, соталол и верапамил.
- Антималарийни средства, като хлорохин.
- Антибиотици като кларитромицин, телитромицин, моксифлоксацин, рифампицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин и азитромицин.
- Някои лекарства, използвани за седирание или анестезия, като мидазолам.
- Някои лекарства, използвани като антипсихотици, като халоперидол.
- Лекарства, използвани за лечение на стенокардия, като бепридил.
- Метадон, използван за лечение на болка или на зависимост към опиати.
- Лекарства, като интравенозен ондансетрон, използвани за предотвратяване на предизвикани от химиотерапия (лечение с противоракови лекарства) гадене и повръщане.

Kisqali може да повиши или понижи нивата на някои други лекарства в кръвта. Това се отнася по-специално за:

- Лекарства, използвани за лечение на симптоми на доброкачествена хиперплазия на простата, като алфузосин.
- Тамоксифен, друго лекарство за лечение на рак на гърдата.
- Антиаритмични средства като амиодарон или хинидин.
- Антипсихотици, като пимозид или кветиапин.
- Лекарства, използвани за коригиране на нивата на мастите в кръвта, като симвастатин или ловастатин, питавастатин, правастатин или розувастатин.
- Лекарства, които се използват за лечение на високи нива на кръвната захар (напр. диабет), като метформин.
- Лекарства, които се използват за лечение на сърдечни нарушения, като дигоксин.
- Лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония и еректилна дисфункция, като силденафил.
- Лекарства, използвани за лечение на ниско кръвно налягане или мигрена, като ерготамин или дихидроерготамин.
- Някои лекарства, използвани за лечение на епилептични пристъпи, или които се използват за седирание или анестезия, като мидазолам.
- Лекарства, които се използват за лечение на нарушения на съня, като триазолам.
- Аналгетици, като алфентанил и фентанил.

- Лекарства, които се използват за лечение на стомашно-чревни нарушения, като цизаприд.
- Лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган, като такролимус, сиролимус и циклоспорин (използван също за лечение на възпалението при ревматоиден артрит и псориазис).
- Еверолимус, използван при някои видове рак и туберозна склероза (използва се също и за предотвратяване отхвърлянето на трансплантиран орган).

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е някое от лекарствата, изброени по-горе.

Kisqali с храна и напитки

Не яжте грейпфрут или храни, които съдържат грейпфрут, и не пийте сокове, които съдържат грейпфрут по време на лечението с Kisqali. Това може да промени начина, по който Kisqali се преработва във Вашия организъм и може да повиши количеството на Kisqali в кръвта.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Kisqali по време на бременност.

Бременност и жени с детероден потенциал

Kisqali не трябва да се използва по време на бременност, тъй като може да увреди плода. Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да предоставите отрицателен резултат от тест за бременност преди да започнете лечение с Kisqali. Трябва да използвате ефективна контрацепция (напр. два бариерни метода за предпазване от забременяване като презерватив и диафрагма), докато приемате Kisqali и в продължение на поне 21 дни след приема на последната доза. Попитайте Вашия лекар относно вариантите за ефективна контрацепция.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Kisqali и в продължение на поне 21 дни след приема на последната доза.

Шофиране и работа с машини

Лечението с Kisqali може да доведе до усещане на отпадналост, замаяност или световъртеж. Поради тази причина е необходимо повишено внимание, когато шофирате или работите с машини, по време на лечението с Kisqali.

Kisqali съдържа соев лецитин

Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте това лекарство.

3. Как да приемате Kisqali

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви кажат точно колко таблетки да приемате и в кои дни да ги вземате. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не променяйте дозата Kisqali или схемата на лечение без да говорите с Вашия лекар.

Не превишавайте препоръчителната доза, която Ви е назначена от Вашия лекар.

Колко Kisqali да приемате

	Препоръчителна начална доза Kisqali	Брой таблетки
Рак на гърдата в ранен стадий	400 mg веднъж дневно	2 таблетки по 200 mg
Напреднал или метастатичен рак на гърдата	600 mg веднъж дневно	3 таблетки по 200 mg
Забележка: Лечебният цикъл продължава 28 дни. Приемайте Kisqali веднъж дневно само от 1-вия до 21-вия ден от 28-дневния цикъл. Не приемайте Kisqali от 22-рия до 28-ия ден от цикъла.		

- Картонената опаковка на Kisqali съдържа „календар“, който Ви позволява да проследявате Вашата дневна доза Kisqali, като зачерквате кръгче при приемането на всяка таблетка в рамките на всеки 28-дневен цикъл.
- Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Kisqali да приемете. В определени ситуации (напр. в случай на проблеми с черния дроб или бъбреците) Вашият лекар може да Ви даде указания да приемате по-ниска доза Kisqali.

Много е важно да следвате указанията на Вашия лекар. Ако получите определени нежелани реакции, Вашият лекар може да поиска да намали дозата Ви, да прекъсне лечението Ви с Kisqali или окончателно да го спре.

Кога да приемате Kisqali

Приемайте Kisqali веднъж дневно по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин. Това ще Ви помогне да не забравяте да приемате Вашето лекарство и да забележите всички нежелани реакции, които може да възникнат, така че да можете бързо да се свържете с Вашия лекар.

Как да приемате Kisqali

Таблетките Kisqali трябва да се гълтат цели (таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди да бъдат глътнати). Не приемайте таблетка, която е счупена, напукана или повредена по друг начин.

Kisqali с храна и напитки

Трябва да приемате Kisqali веднъж дневно всеки ден по едно и също време, за предпочитане сутрин. Може да го приемате със или без храна.

Колко дълго да приемате Kisqali

Приемайте Kisqali веднъж дневно от 1-вия до 21-вия ден на 28-дневния цикъл. Продължете лечението с Kisqali толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви каже.

При рак на гърдата в ранен стадий се препоръчва продължителността на лечението да е максимум 3 години. При авансирал или метастатичен рак на гърдата това е дългосрочно лечение. Вашият лекар редовно ще проследява Вашето състояние, за да проверява дали лечението има желания ефект.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kisqali

Ако сте приели прекалено много таблетки или ако някой друг е приел Вашето лекарство, свържете се незабавно с Вашия лекар или с болница за съвет. Покажете опаковката на Kisqali. Може да се наложи оказване на медицинска помощ.

Ако сте пропуснали една доза Kisqali

Ако повърнете след като сте приели дозата или забравите да приемете една доза, прескочете пропуснатата доза този ден. Приемете следващата доза в обичайното време на следващия ден.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вместо това изчакайте, докато дойде времето за прием на следващата доза по схема, и вземете Вашата обичайна доза.

Ако сте спрели приема на Kisqali

Ако мислите, че дозата Ви е прекалено висока или прекалено ниска, свържете се с Вашия лекар. Не спирайте приема на Kisqali, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Спирането на лечението с Kisqali може да доведе до влошаване на Вашият рак.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Прочетете внимателно тази точка. Първо са представени нежеланите реакции, които могат да бъдат сериозни („**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни**“), след тях са всички други нежелани реакции („**Други възможни нежелани реакции**“) в низходящ ред по честота.

Рак на гърдата в ранен стадий

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Вашият лекар може да Ви каже да приемате по-ниска доза, временно да спре лечението с Kisqali или да го спре окончателно. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някой от изброените симптоми по време на лечението с Kisqali:

- Повишена температура, изпотвяване или втрисане, кашлица, грипоподобни симптоми, загуба на телло, задух, кървави храчки, рани по тялото, затоплени или болезнени участъци по тялото, диария или болка в корема, или усещане за силна умора (признаци или симптоми на инфекции). *Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души).*
- Повишена температура, втрисане, слабост и често инфекции със симптоми като възпалено гърло или афти в устата. Те могат да са признаци на ниско ниво на белите кръвни клетки (*много често, може да засегнат повече от 1 на 10 души*) или ниско ниво на лимфоцитите, които са специфичен вид бели кръвни клетки (*често, може да засегнат до 1 на 10 души*).
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания, които дават информация за състоянието на черния дроб (отклонения в чернодробните функционални показатели). *Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души).*
- Спонтанно кървене или поява на синини (признаци на ниско ниво на тромбоцитите в кръвта). *Често (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Понижени нива на калий в кръвта, което може да доведе до нарушение на сърдечния ритъм. *Често (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Болка в гърдите или дискомфорт, промени в сърдечния ритъм (ускоряване или забавяне), сърцебиене, световъртеж, припадане, замаяност, посиняване на устните, задух, подуване (оток) на долните крайници или кожата (това може да са признаци на сърдечни проблеми). *Често (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Умора, сърбеж и пожълтяване на кожата или пожълтяване на бялата част на очите, гадене или повръщане, загуба на апетит, болка в горната дясна част на корема, тъмна или кафява урина, кървене или получаване на синини по-лесно от обикновено (това може да са признаци на чернодробни проблеми). *Често (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Възпаление на белите дробове, което може да причини суха кашлица, болка в гърдите, повишена температура, задух и затруднено дишане (това може да са признаци на интерстициална белодробна болест/пневмонит, които, ако са тежки, могат да бъдат животозастрашаващи). *Често (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Възпалено гърло или афти в устата с единичен епизод на повишена температура най-малко 38,3°C или повишена температура над 38°C за повече от един час и/или придружено с инфекция (фебрилна неутропения). *Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души).*

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Зачервено гърло, хрема, повишена температура (признаци на инфекция на горните дихателни пътища)
- Болезнено и често уриниране (признаци на инфекция на пикочните пътища)
- Гадене
- Главоболие
- Отпадналост (умора)
- Астения (слабост)
- Алоpecia (косопад или орeдяване на косата)
- Диария
- Запек
- Кашлица
- Коремна болка
- Пирексия (повишена температура)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Обрив
- Замаяност или световъртеж
- Умора, бледа кожа (потенциални признаци на понижен брой на червените кръвни клетки, анемия)
- Повръщане
- Пруритус (сърбеж)
- Периферен оток (подути ръце, глезени или ходила)
- Диспнея (задух, затруднено дишане)
- Стоматит (афти в устата с възпаление на венците)
- Орофарингеална болка (възпалено гърло)
- Понижени нива на калций в кръвта, което може понякога да доведе до крампи
- Намален апетит
- Отклонения в резултатите от изследвания на бъбречната функция (високи нива на креатинин в кръвта)

Авансирал или метастатичен рак на гърдата

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Вашият лекар може да Ви каже да приемате по-ниска доза, временно да спре лечението Ви с Kisqali или да го спре окончателно. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някой от изброените симптоми по време на лечението с Kisqali:

- Повишена температура, изпотяване или втрисане, кашлица, грипоподобни симптоми, загуба на телло, задух, кървави храчки, рани по тялото, затоплени или болезнени участъци по тялото, диария или болка в корема, или усещане за силна умора (признаци или симптоми на инфекции). *Много чести* (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- Повишена температура, втрисане, слабост и чести инфекции със симптоми като възпалено гърло или афти в устата (признаци на ниско ниво на левкоцитите или лимфоцитите, които са вид бели кръвни клетки). *Много чести* (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания, които дават информация за състоянието на черния дроб (отклонения в чернодробните функционални показатели). *Много чести* (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- Спонтанно кървене или поява на синини (признаци на ниско ниво на тромбоцитите в кръвта). *Чести* (може да засегнат до 1 на 10 души).

- Възпалено гърло или афти в устата с единичен епизод на температура най-малко 38,3°C или температура над 38°C за повече от един час и/или придружено с инфекция (фебрилна неутропения). *Чести (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Умора, сърбеж и пожълтяване на кожа или пожълтяване на бялата част на очите, гадене или повръщане, загуба на апетит, болка в горната дясна част на корема, тъмна или кафява урина, кървене или получаване на синини по-лесно от обикновено (това може да са признаци на чернодробни проблеми). *Чести (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Понижени нива на калий в кръвта, което може да доведе до нарушение на сърдечния ритъм. *Чести (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Гръдна болка или дискомфорт, промени в сърдечния ритъм (ускоряване или забавяне), сърцебиене, световъртеж, припадане, замаяност, посиняване на устните, задух, отичане (едем) на долните крайници или кожата (това може да са признаци на сърдечни проблеми). *Чести (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Възпаление на белите дробове, което може да причини суха кашлица, болка в гръдния кош, повишена температура, задух и затруднено дишане (това може да са признаци на интерстициална белодробна болест/пневмонит, които, ако са тежки, може да бъдат животозастрашаващи). *Чести (може да засегнат до 1 на 10 души).*
- Сериозна инфекция с ускорен пулс, задух или учестено дишане, повишена температура и втрисане (това може да са признаци на сепсис, което е инфекция на кръвта, която може да бъде животозастрашаваща). *Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).*
- Тежка кожна реакция, която може да включва комбинация от някои от следните симптоми: обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура, грипозни симптоми, увеличени лимфни възли (токсична епидермална некролиза [TEN]). *С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).*

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Умора, бледа кожа (потенциални признаци на понижен брой на червените кръвни клетки, анемия)
- Зачервено гърло, хрема, повишена температура (признаци на инфекция на горните дихателни пътища)
- Болезнено и често уриниране (признаци на инфекция на пикочните пътища)
- Намален апетит
- Главоболие
- Замаяност или виене на свят
- Диспнея (задух, затруднено дишане)
- Кашлица
- Гадене
- Диария
- Повръщане
- Запек
- Коремна болка
- Стоматит (афти в устата с възпаление на венците)
- Диспепсия (разстроен стомах, нарушено храносмилане, киселини)
- Алоpecia (косопад или изтъняване на косата)
- Обрив
- Пруритус (сърбеж)
- Болка в гърба
- Отпадналост (умора)
- Периферен оток (подути ръце, глезени или ходила)

- Пирексия (повишена температура)
- Астения (слабост)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Коремна болка, гадене, повръщане и диария (признаци на гастроентерит, което е инфекция на стомашно-чревния тракт)
- Понижени нива на калций в кръвта, което може понякога да доведе до крампи
- Понижени нива на фосфати в кръвта
- Вертиго (усещане за световъртеж)
- Сълзящи очи
- Сухи очи
- Понижени нива на калий в кръвта, което може да доведе до нарушение на сърдечния ритъм
- Дисгеузия (странен вкус в устата)
- Суха кожа
- Еритем (зачервяване на кожата)
- Витилиго (загуба на цвета на кожата в определени участъци)
- Орофарингеална болка (възпалено гърло)
- Сухота в устата
- Отклонения в резултатите от изследвания на бъбречната функция (високи нива на креатинин в кръвта)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Кожна реакция, която се проявява с червени петна или обрив по кожата, които може да изглеждат като „мишена“ или „биволко око“, с тъмно червен център, заобиколен от по-светли червени кръгове (мултиформен еритем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kisqali

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че целостта на опаковката е нарушена или има някакви признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kisqali

- Активно вещество: рибоциклиб. Всяка филмирана таблетка съдържа рибоциклиб сукцинат, еквивалентен на 200 mg рибоциклиб.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кросповидон тип А, частично заместена хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид.
Обвивка: черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), соев лецитин (E322) (вижте „Kisqali съдържа соев лецитин“ в точка 2), поливинилов алкохол (частично хидролизирани), талк, титанов диоксид (E171), ксантанова гума.

Как изглежда Kisqali и какво съдържа опаковката

Kisqali се предлага като филмирани таблетки в блистери.

Филмираните таблетки са бледосивкаво-виолетови на цвят, без делителна черта, кръгли, с вдлъбнато релефно означение „RIC“ от едната страна и „NVR“ от другата.

Предлагат се следните видове опаковки: опаковки, съдържащи 21, 42, 63, 126 или 189 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 63 (3 опаковки по 21), 126 (3 опаковки по 42) или 189 (3 опаковки по 63) филмирани таблетки.

Опаковките Kisqali, съдържащи 63 или 189 таблетки, са предназначени за употреба от пациенти, приемащи дневна доза рибоциклиб 600 mg (3 таблетки веднъж дневно).

Опаковките Kisqali, съдържащи 42 или 126 таблетки, са предназначени за употреба от пациенти, приемащи дневна доза рибоциклиб 400 mg (2 таблетки веднъж дневно).

Опаковките Kisqali, съдържащи 21 таблетки, са предназначени за употреба от пациенти, приемащи най-ниската дневна доза рибоциклиб 200 mg (1 таблетка веднъж дневно).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.