

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisqali 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ribotsikliibsuktsinaati koguses, mis vastab 200 mg ribotsikliibile (*ribociclibum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,344 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helehallikaslillad poolitusjooneta ümmargused kumerad kaldservadega tabletid (ligikaudne läbimõõt: 11,1 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „RIC“ ja teisel „NVR“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varajases staadiumis rinnavähk

Kisqali kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga on näidustatud adjuvantraviks patsientidel, kellel on hormoonretseptor-positiivne (HR+), inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivne varajases staadiumis rinnavähk, millel on kõrge retsidiveerumise risk (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

Pre- või perimenopausis naistel ja meestel tuleb aromataasi inhibiitorit kombineerida luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonistiga.

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

Kisqali kombinatsioonis aromataasi inhibiitori või fulvestrandiga on näidustatud HR+, HER2– lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks naistel, kellele on näidustatud esmane hormoonravi või kes on eelnevalt hormoonravi saanud.

Pre- või perimenopausis naistel peab hormoonravi kombineerima LHRH agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kisqaliga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

HR+ ja HER2– määramine

Patsiendi valikut ravi jaoks Kisqaliga HR+ ja HER2– kasvaja ekspressiooni põhjal tuleb hinnata CE-märgisega *in vitro* diagnostika meditsiiniseadmega, millel on vastav sihtotstarve. Kui CE-märgisega *in vitro* diagnostika seade pole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

Varajases staadiumis rinnavähk

Soovitav annus on 400 mg (kaks 200 mg õhukese polümeerikattega tabletti) ribotsikliibi üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7 ravivaba päeva (kokku 28-päevane ravitsükkel). Patsiendid, kellel on varajases staadiumis rinnavähk, peavad Kisqalit võtma 3 aastat kestva ravi lõpuni või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kui Kisqalit kasutatakse kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga, tuleb aromataasi inhibiitorit manustada suukaudselt üks kord ööpäevas pidevalt kogu 28-päevase tsükli vältel. Lisateabe saamiseks lugege aromataasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pre- või perimenopausis naistel ja meestel tuleb aromataasi inhibiitor kombineerida LHRH agonistiga.

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

Soovitav annus on 600 mg (kolm 200 mg õhukese polümeerikattega tabletti) ribotsikliibi üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7 ravivaba päeva (kogu tsükkel 28 päeva). Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel jätkatakse ravi senikaua, kui patsient saab ravist kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Kui Kisqalit kasutatakse kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga, tuleb aromataasi inhibiitorit manustada suukaudselt üks kord ööpäevas pidevalt kogu 28-päevase tsükli vältel. Lisateabe saamiseks lugege palun aromataasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kui Kisqalit kasutatakse kombinatsioonis fulvestrandiga, manustatakse fulvestranti lihasesiseselt 1., 15. ja 29. päeval ning seejärel kord kuus. Lisateabe saamiseks lugege palun fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pre- ja perimenopausis naiste heakskiidetud mitmikravi, mis sisaldab Kisqalit, peab sisaldama ka LHRH-i agonisti vastavalt kohalikule kliinilisele tavale.

Annuse muutmine

Raskete või talumatute kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja Kisqali annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või alaliselt lõpetada. Kui vajalik on annuse vähendamine, on tabelis 1 toodud soovitatavad annuse vähendamise juhised.

Tabel 1 Soovitatavad annuse muutmise juhised

	Kisqali	
	Annus	200 mg tablettide arv
Varajases staadiumis rinnavähk		
Algannus	400 mg ööpäevas	2
Annuse vähendamine	200 mg* ööpäevas	1
Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk		
Algannus	600 mg ööpäevas	3
Esimene annuse vähendamine	400 mg ööpäevas	2
Teine annuse vähendamine	200 mg* ööpäevas	1
* Kui vajalik on annuse edasine vähendamine alla 200 mg ööpäevas, tuleb ravi alaliselt lõpetada.		

Tabelites 2, 3, 4, 5 ja 6 on kokku võetud Kisqali annuse vähendamise, ravi katkestamise või lõpetamise soovitusel spetsiifiliste kõrvaltoimete korral. Tegevuskava iga patsiendi puhul lähtub raviarsti kliinilisest otsusest, mis põhineb individuaalsel kasu ja riski suhte hinnangul (vt lõik 4.4).

Enne Kisqaliga ravi alustamist tuleb teha hemogramm. Pärast ravi alustamist tuleb hemogramm teha iga 2 nädala järel esimese 2 tsükli jooksul, 4 järgneva tsükli alguses ja seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele.

Tabel 2 Annuse muutmine ja tegevuskava – neutropeenia

	1. või 2. raskusaste* (ANC 1000/mm ³ ...≤ LLN)	3. raskusaste* (ANC 500...< 1000/mm ³)	3. raskusaste* febriilne neutropeenia**	4. raskusaste* (ANC < 500/mm ³)
Neutropeenia	Annuse kohandamine ei ole vajalik.	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2. raskusastmeni. Alustada uuesti Kisqali manustamist samal annusetasemel. Kui kordub 3. raskusastme kõrvaltoime: katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2. raskusastmeni, seejärel alustada uuesti ravi Kisqaliga ja vähendada annust 1 annusetaseme võrra.	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2. raskusastmeni . Alustada uuesti ravi Kisqaliga ja vähendada annust 1 annusetaseme võrra.	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2. raskusastmeni . Alustada uuesti ravi Kisqaliga ja vähendada annust 1 annusetaseme võrra.
* Raskusastme määramine vastavalt kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite versioonile 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) ** 3. raskusastme neutropeenia koos ühe palavikuepisoodiga > 38,3 °C (või 38 °C ja rohkem kauem kui üks tund ja/või kaasnev infektsioon) ANC = neutrofiilide absoluutarv (<i>absolute neutrophil count</i>); LLN = normivahemiku alampiir (<i>lower limit of normal</i>)				

Enne Kisqaliga ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni testid. Pärast ravi alustamist tuleb maksafunktsiooni testid teha iga 2 nädala järel esimese 2 tsükli jooksul, iga 4 järgneva tsükli alguses ja seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui täheldatakse ≥ 2. raskusastme kõrvaltoimeid, on soovitatav sagedam jälgimine.

Tabel 3 Annuse muutmine ja tegevuskava – maksa ja sapiteede kõrvaltoimed

	1. raskusaste* (> ULN...3 x ULN)	2. raskusaste* (> 3...5 x ULN)	3. raskusaste* (> 5...20 x ULN)	4. raskusaste* (> 20 x ULN)
ASAT-i ja/või ALAT-i aktiivsuse suurenemine võrreldes ravieelsega** ilma üldbilirubiini sisalduse tõusuta üle 2 x ULN	Annuse kohandamine ei ole vajalik.	Ravieelselt < 2. raskusaste: katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ravieelse raskusastmeni või alla selle, seejärel alustada uuesti ravi Kisqaliga samal annusetasemel. 2. raskusastme kordumisel alustada ravi uuesti ühe annusetaseme võrra madalama annusega. Ravieelselt raskusaste = 2: ravi ei ole vaja katkestada.	Katkestada ravi Kisqaliga, kuni kõrvaltoime on taandunud ravieelse raskusastmeni või alla selle, seejärel alustada ravi uuesti ühe annusetaseme võrra madalama annusega. 3. raskusastme kordumisel lõpetada ravi Kisqaliga.	Lõpetada ravi Kisqaliga.
ASAT-i ja/või ALAT-i aktiivsuse suurenemine koos üldbilirubiini sisalduse tõusuga kolestaasi puudumisel	Kui patsiendil tekib ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine > 3 x ULN koos üldbilirubiini sisalduse tõusuga > 2 x ULN hoolimata ravieelsest raskusastmest, tuleb ravi Kisqaliga lõpetada.			
* Raskusastme määramine vastavalt CTCAE versioonile 4.03 (CTCAE = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid) ** Ravieelne = enne ravi alustamist ULN = normivahemiku ülempiir (upper limit of normal)				

Enne Kisqaliga ravi alustamist tuleb kõigile patsientidele teha EKG.

Ravi Kisqaliga tohib alustada ainult patsientidel, kelle QTcF-i väärtused on alla 450 ms. Pärast ravi alustamist tuleb korduv EKG teha esimese tsükli ligikaudu 14. päeval ning seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kui ravi ajal tekib QTcF-intervalli pikenemine, on varajases staadiumis ja kauglearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel soovitatav sagedam EKG monitooring.

Tabel 4 Annuse muutmine ja tegevuskava – QT-intervalli pikenemine

QTcF-i* pikenemine	Varajases staadiumis rinnavähk	Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk
> 480 ms ja ≤ 500 ms	Katkestada Kisqali manustamine, kuni QTcF taastub väärtuseni < 481 ms.	
	Jätkata sama annusega.	Vähendada järgmise väiksema annuseni.
	Kui QTcF ≥ 481 ms ilmneb uuesti, katkestada ravi Kisqaliga, kuni QTcF taastub väärtuseni < 481 ms, seejärel jätkata järgmise väiksema annusega.	
> 500 ms	Katkestada Kisqali manustamine, kuni QTcF taastub väärtuseni < 481 ms, seejärel jätkata järgmise väiksema annusega. Kui QTcF > 500 ms ilmneb uuesti, katkestada ravi Kisqaliga.	
Kui QTcF-i intervall on pikem kui 500 ms või kui selle muutus võrreldes algväärtusega on suurem kui 60 ms ja sellega kaasnevad <i>torsade de pointes</i> või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või tõsise arütmia nähud/sümptomid, tuleb ravi Kisqaliga alaliselt lõpetada.		
Märkus. Kui 200 mg annuse juures tekib vajadus annust veelgi vähendada, tuleb ravi Kisqaliga katkestada.		
* QTcF = Fridericia valemiga korrigeeritud QT intervall.		

Tabel 5 Annuse muutmine ja tegevuskava – interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit

	1. raskusaste* (asüptomaatiline)	2. raskusaste* (süptomaatiline)	3. või 4. raskusaste* (raske)
Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit	Annust ei ole vaja kohandada. Alustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. raskusastmeni, seejärel alustada uuesti ravi Kisqaliga ühe annusetaseme võrra madalama annusega**.	Lõpetada ravi Kisqaliga.
* Raskusastme määramine vastavalt CTCAE versioonile 4.03 (CTCAE = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid)			
** Ravi uuesti alustamise kaalumisel Kisqaliga tuleb hinnata individuaalset kasu-riski suhet.			

Tabel 6 Annuse muutmine ja tegevuskava – muud kõrvaltoimed*

Muud kõrvaltoimed	1. või 2. raskusaste**	3. raskusaste**	4. raskusaste**
	Annust ei ole vaja kohandada. Alustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. raskusastmeni, seejärel alustada uuesti ravi Kisqaliga samal annusetasemel. 3. raskusastme kordumisel alustada ravi uuesti ühe annusetaseme võrra madalama annusega.	Lõpetada ravi Kisqaliga.
* Välja arvatud neutropeenia, hepatotoksilisus, QT-intervalli pikenemine ja interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit.			
** Raskusastme määramine vastavalt CTCAE versioonile 4.03 (CTCAE = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid)			

Samaaegselt manustatava aromataasi inhibiitori, fulvestrandi või LHRH agonisti annuse muutmise juhised ja muu oluline ohutusteave toksilisuse korral vt vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annuse muutmine Kisqali kasutamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist tuleb vältida ning kaaluda mõne teise, nõrgema CYP3A4 inhibeeriva toimega ravimi samaaegset kasutamist. Kui ribotsikliibi samaaegselt peab manustama tugevat CYP3A4 inhibiitorit, tuleb Kisqali annust vähendada (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes võtavad 600 mg ribotsikliibi ööpäevas ja kellel samaaegse tugeva CYP3A4 inhibiitoriga ravi alustamine on vältimatu, tuleb annust vähendada 400 mg-ni.

Patsientidel, kes võtavad ribotsikliibi 400 mg ööpäevas ja kellel samaaegse tugeva CYP3A4 inhibiitoriga ravi alustamine on vältimatu, tuleb annust veelgi vähendada 200 mg-ni.

Patsientidel, kellel on ribotsikliibi annust vähendatud 200 mg-ni ööpäevas ja kellel samaaegse tugeva CYP3A4 inhibiitoriga ravi alustamine on vältimatu, tuleb ravi Kisqaliga katkestada.

Patsientide vahelise varieeruvuse tõttu ei pruugi annuse kohandamise soovitusel olla optimaalsed kõikide patsientide puhul, seetõttu on soovitatav hoolikas jälgimine toksilisuse nähtude suhtes. Kui tugeva inhibiitori kasutamine lõpetatakse, tuleb pärast tugeva CYP3A4 inhibiitori vähemalt 5 poolväärtusaja pikkuse perioodi möödumist kasutusele võtta Kisqali annus, mida kasutati enne tugeva CYP3A4 inhibiitoriga ravi alustamist (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidele soovitatav algannus on 200 mg. Kisqalit ei ole uuritud raske neerukahjustusega rinnavähiga patsientidel (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel, kellel on maksakahjustus, ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel on kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A), ei ole vaja annust kohandada; mõõduka (Childi-Pugh' klass B) ja raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustuse korral võib ribotsikliibi ekspositsioon suureneda (vähem kui 2 korda) ja Kisqali soovitatav algannus on 400 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed

Kisqali ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Kisqalit võetakse suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb öelda, et annus tuleb võtta iga päev ligikaudu samal kellaajal, soovitatavalt hommikul. Kui patsient pärast annuse sissevõtmist oksendab või kui annus jääb vahele, ei tohi samal päeval uut annust võtta. Järgmine ettenähtud annus tuleb võtta tavalisel ajal. Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada. Tabletti, mis on katki, möranenud või ei ole muidu terve, manustada ei tohi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või maapähkli, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kriitiline vistseraalne haigus

Ribotsikliibi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud kriitilise vistseraalse haigusega patsientidel.

Neutropeenia

Sõltuvalt neutropeenia raskusest võib olla vaja Kisqali annust vähendada, ravi katkestada või alaliselt lõpetada, nagu on kirjeldatud tabelis 2 (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Maksa ja sapiteede kõrvaltoimed

Maksafunktsiooni testid tuleb teha enne Kisqaliga ravi alustamist. Maksafunktsiooni tuleb kontrollida ka pärast ravi alustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Sõltuvalt maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise raskusastmest võib olla vaja Kisqali annust vähendada, ravi katkestada või alaliselt lõpetada, nagu on kirjeldatud tabelis 3 (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Puuduvad soovitusel patsientidele, kellel esineb ravieelselt ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse ≥ 3 . raskusastme suurenemine.

QT-intervalli pikenemine

Kisqali kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel QTc juba on pikenenud või kellel on selleks märkimisväärne risk. See hõlmab patsiente, kellel on

- pika QT sündroom;
- ravimata või oluline südamehaigus, sealhulgas hiljutine müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, ebastabiilne stenokardia ja bradüarütmia;
- elektrolüütide häired.

Vältida tuleb Kisqali kasutamist koos teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimpreparaatide ja/või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, sest see võib põhjustada kliiniliselt olulist QTcF-i intervalli pikenemist (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.1). Kui Kisqali koosmanustamist tugeva CYP3A4 inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb Kisqali annust muuta lõigus 4.2 kirjeldatud viisil.

Uuringu E2301 (MONALEESA-7) leidude põhjal ei ole Kisqalit soovitatav kasutada kombinatsioonis tamoksifeeniga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Varajases staadiumis rinnavähk

Uuringus O12301C (NATALEE) täheldati Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit manustanud 19 patsiendil (0,8%) QTcF-i intervalli pikenemist algväärtusega võrreldes > 60 ms.

Enne ravi alustamist tuleb teha EKG. Ravi Kisqaliga tohib alustada ainult patsientidel, kelle QTcF-i väärtused on alla 450 ms. Korduv EKG tuleb teha esimese tsükli ligikaudu 14. päeval ning seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel tuleb enne ravi alustamist, esimese kuue tsükli alguses ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele kontrollida elektrolüütide (sh kaalium, kaltsium, fosfor ja magneesium) sisaldust seerumis. Mis tahes kõrvalekalded tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Kisqaliga ja ravi ajal.

Kui ravi ajal täheldatakse QT-intervalli pikenemist, tuleb ravi Kisqaliga katkestada, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada, nagu on kirjeldatud tabelis 4 (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

Uuringus E2301 (MONALEESA-7) täheldati QTcF-intervalli pikenemist > 60 ms algväärtusest 14 patsiendil 87-st (16,1%), kes said Kisqalit koos tamoksifeeniga, ja 18 patsiendil 245-st (7,3%), kes said Kisqalit koos mittesteroidse aromataasi inhibiitoriga (*non-steroidal aromatase inhibitor*, NSAI).

Enne ravi alustamist tuleb teha EKG. Ravi Kisqaliga tohib alustada ainult patsientidel, kelle QTcF väärtused on alla 450 ms. Korduv EKG tuleb teha esimese tsükli ligikaudu 14. päeval ning seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel tuleb enne ravi alustamist, esimese kuue tsükli alguses ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele kontrollida elektrolüütide (sh kaalium, kaltsium, fosfor ja magneesium) sisaldust seerumis. Mis tahes kõrvalekalded tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Kisqaliga ja ravi ajal.

Kui ravi ajal täheldatakse QT-intervalli pikenemist, võib olla vaja Kisqali annust vähendada, ravi katkestada või alaliselt lõpetada, nagu on kirjeldatud tabelis 4 (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Ranked nahareaktsioonid

Ravi ajal Kisqaliga on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN). Raskete nahareaktsioonide (nt progresseeruv laiaulatuslik nahalööve, sageli koos villide või limaskestast kahjustustega) nähtude või sümptomite ilmnemise korral tuleb ravi Kisqaliga kohe katkestada.

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Ravi ajal Kisqaliga on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest/pneumoniidist. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite osas, mille hulka kuuluvad hüpoksia, köha ja hingeldus, ning annust tuleb kohandada vastavalt tabelis 5 toodule (vt lõik 4.2).

Vastavalt võimalikult eluohtliku interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi raskusastmele võib olla vaja Kisqali annust vähendada, ravi katkestada või alaliselt lõpetada, nagu on kirjeldatud tabelis 5 (vt lõik 4.2).

Vere kreatiinisalduse suurenemine

Ribotsikliib võib põhjustada vere kreatiinisalduse suurenemist, inhibeerides neeru transportereid orgaaniliste katioonide transporter 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2) ning mitme ravimi ja toksiini ekstrusiooni valk 1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1), mis osalevad kreatiini aktiivses sekretsioonis proksimaalsetest tuubulitest (vt lõik 4.5). Juhul kui vere kreatiinisaldus suureneb ravi ajal, on soovitatav hinnata neerufunktsiooni, et välistada neerukahjustus.

CYP3A4 substraadid

Annuses 600 mg on ribotsikliib tugev CYP3A4 inhibiitor ja annuses 400 mg mõõdukas CYP3A4 inhibiitor. Seega võib ribotsikliibil olla koostoimeid CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimitega, mille tagajärjel võib suureneda CYP3A4 substraatide kontsentratsioon seerumis (vt lõik 4.5). Ettevaatlik peab olema kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A4 substraatide samaaegsel kasutamisel ning teise preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest tuleb lugeda soovitusi CYP3A4 inhibiitorite samaaegse manustamise kohta.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidele soovitatava 200 mg algannusega saavutatakse hinnanguliselt ligikaudu 45% väiksem ekspositsioon võrreldes kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidega, kellel on normaalne neerufunktsioon ja kes saavad tavapärast 600 mg algannust. Selle algannuse efektiivsust ei ole uuritud. Ettevaatlik peab olema kasutamisel raske neerukahjustusega patsientidel, jälgides neid hoolikalt toksilisuse nähtude osas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Kisqaliga ja vähemalt kuni 21 päeva pärast viimase annuse võtmist (vt lõik 4.6) kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Sojaletsitiin

Kisqali sisaldab sojaletsitiini. Maapähkli või soja suhtes ülitundlikud patsiendid ei tohi Kisqalit võtta (vt lõik 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ained, mis võivad suurendada ribotsikliibi plasmakontsentratsiooni

Ribotsikliib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võivad ribotsikliibi farmakokineetikat muuta ravimid, mis mõjutavad CYP3A4 ensümaatilist aktiivsust. Tugeva CYP3A4 inhibiitori ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) manustamisel koos ribotsikliibi 400 mg üksikannusega suurenesid tervetel isikutel ribotsikliibi ekspositsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 3,2 ja 1,7 korda võrreldes ainult ribotsikliibi 400 mg üksikannuse manustamisega. LEQ803 (ribotsikliibi põhiline metaboliit, mis moodustab alla 10% lähteravimi ekspositsioonist) C_{max} ja $AUC_{viimane}$ vähenesid vastavalt 96% ja 98%. Füsioloogial põhinevates farmakokineetika simulatsioonides, kus samal ajal manustati ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas), suurendas see ribotsikliibi (400 mg üks kord ööpäevas) tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{max} ja AUC_{0-24h} väärtusi hinnanguliselt vastavalt 1,5 ja 1,8 korda.

Vältida tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist. Siia kuuluvad järgmised ravimid (kuid mitte ainult need): klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir, ritonaviir, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, verapamiil ja vorikonasool (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb teiste, nõrgema CYP3A4 inhibeeriva toimega ravimite samaaegset kasutamist ning patsiente tuleb jälgida ribotsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Kui Kisqali manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on vältimatu, tuleb Kisqali annust muuta vastavalt lõigus 4.2 toodud juhiste. Ent sellise annuse kohandamise kohta kliinilised andmed puuduvad. Patsientidevahelise varieeruvuse tõttu ei pruugi annuse kohandamise soovitusel olla optimaalsed kõikide patsientide puhul, seetõttu on soovitatav hoolikas jälgimine ribotsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes. Ribotsikliibiga seotud toksilisuse korral tuleb annust muuta või ravi katkestada kuni toksilisuse taandumiseni (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Pärast tugeva inhibiitori ärajätmist ja kui möödunud on CYP3A4 inhibiitori vähemalt 5 poolväärtusaja pikkune periood (vt vastava CYP3A4 inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttest), võib jätkata Kisqali manustamist annuses, mida kasutati enne tugeva CYP3A4 inhibiitoriga ravi alustamist.

Füsioloogial põhinevad farmakokineetilised simulatsioonid näitasid, et ribotsikliibi 600 mg annuse kasutamisel võib mõõdukas CYP3A4 inhibiitor (erütromütsiin) suurendada ribotsikliibi tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 1,1 ja 1,1 korda. Füsioloogial põhinevad farmakokineetilised simulatsioonid viitasid, et ribotsikliibi 400 mg annuse puhul võib mõõdukas CYP3A4 inhibiitor tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 1,1 ning 1,2 korda suurendada. 200 mg üks kord ööpäevas suurendab hinnanguliselt tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{max} -i ja AUC väärtusi vastavalt 1,3 ja 1,5 korda. Nõrkade või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite puhul ei ole ravi alguses ribotsikliibi annuse kohandamine vajalik. Ent soovitatav on jälgimine ribotsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Patsiente tuleb juhendada, et nad hoiduksid greibi või greibimahla tarvitamisest. Need inhibeerivad teadaolevalt CYP3A4 ensüüme ja võivad suurendada ribotsikliibi ekspositsiooni.

Ained, mis võivad vähendada ribotsikliibi plasmakontsentratsiooni

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg ööpäevas 14 päeva jooksul) manustamisel koos ribotsikliibi 600 mg üksikannusega vähenesid ribotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 89% ja 81% võrreldes ainult ribotsikliibi 600 mg üksikannuse manustamisega tervetele isikutele. LEQ803 C_{max} suurenes 1,7 korda ja AUC_{inf} vähenes 27%. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegne kasutamine võib seetõttu viia ekspositsiooni vähenemiseni, millega kaasneb toime kadumise risk. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida. Siia kuuluvad järgmised ravimid (kuid mitte ainult need): fenütoiin, rifampitsiin, karbamasepiin ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*). Kaaluda tuleb mõne teise ravimi samaaegset kasutamist, millel puudub või on minimaalne CYP3A4 indutseeriv toime.

Mõõduka CYP3A4 indutseerija mõju ribotsikliibi ekspositsioonile ei ole uuritud. Füsioloogial põhinevad farmakokineetilised simulatsioonid näitasid, et mõõdukas CYP3A4 indutseerija (efavirens) võib vähendada ribotsikliibi tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{max} ja AUC väärtusi ribotsikliibi 400 mg annuse puhul vastavalt 55% ja 74% võrra ning 600 mg annuse puhul vastavalt 52% ja 71% võrra. Mõõduka CYP3A4 indutseerija samaaegne kasutamine võib viia ekspositsiooni vähenemiseni, millega kaasneb toime kadumise risk, eriti patsientidel, keda ravitakse ribotsikliibiga annuses 400 mg või 200 mg ööpäevas.

Ained, mille plasmakontsentratsioone võib muuta Kisqali

Ribotsikliib on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 inhibiitor ja sellel võib olla koostoimeid CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega, mille tagajärjel võib suurenedasamaaegselt kasutatava ravimi kontsentratsioon seerumis.

Midasolaami (CYP3A4 substraat) manustamisel koos Kisqali korduvate annustega (400 mg) suurenes tervetel isikutel midasolaami ekspositsioon 280% (3,80 korda) võrreldes ainult midasolaami manustamisega. Füsioloogial põhinevad farmakokineetilised simulatsioonid näitasid, et Kisqali manustamisel annuses 600 mg on oodata midasolaami AUC 5,2-kordset suurenemist. Seetõttu tuleb üldiselt ribotsikliibi manustamisel koos teiste ravimitega lugeda teise ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi CYP3A4 inhibiitorite samaaegse manustamise kohta. Ettevaatlik peab olema kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A4 substraatide samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.4). Kitsa terapeutilise indeksiga tundliku CYP3A4 substraadi, sealhulgas (kuid mitte ainult) alfentaniili, tsüklosporiini, everoliimuse, fentanüüli, siroliimuse ja takroliimuse annust võib olla vaja vähendada, sest ribotsikliibi toimel võib suurenedas nende ekspositsioon.

Vältida tuleb ribotsikliibi samaaegset manustamist koos järgmiste CYP3A4 substraatidega: alfusosiin, amiodaroon, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, ergotamiin, dihüdroergotamiin, kvetiapiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam.

Kofeiini (CYP1A2 substraat) manustamisel koos Kisqali korduvate annustega (400 mg) suurenes tervetel isikutel kofeiini ekspositsioon 20% (1,20 korda) võrreldes ainult kofeiini manustamisega. Kliiniliselt olulise 600 mg annuse kasutamisel prognoosisid simulatsioonid füsioloogial põhinevate farmakokineetiliste mudelitega ainult nõrka ribotsikliibi inhibeerivat toimet CYP1A2 substraatidele (AUC vähem kui 2-kordset suurenemist).

Ained, mis on transporterite substraadid

In vitro hindamised näitasid, et ribotsikliibil on ravimite transporterite P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 ja BSEP-i aktiivsust inhibeeriv potentsiaal. Ettevaatus ja jälgimine toksilisuse suhtes on soovitatav samaaegse ravi ajal nende transporterite tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, sealhulgas (kuid mitte ainult) digoksiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin ja metformiin.

Ravimi koostoimed toiduga

Kisqalit võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Mao pH taset tõstvad ravimid

Ribotsikliib on hästi lahustuv pH 4,5 või madalamate väärtuste juures ning biorelevantes keskkonnas (pH 5,0 ja 6,5 juures). Kliinilises uuringus ei ole hinnatud ribotsikliibi manustamist koos mao pH taset tõstvate ravimitega, kuid populatsiooni farmakokineetilise analüüsi ega ruumilise jaotusega farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud muutusi ribotsikliibi imendumises.

Ravimite koostoimed ribotsikliibi ja letrosooli vahel

Rinnavähiga patsientide kliinilisest uuringust ja populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist saadud andmed ei näidanud koostoimeid ribotsikliibi ja letrosooli vahel pärast nende ravimite koosmanustamist.

Ravimite koostoimed ribotsikliibi ja anastrooli vahel

Rinnavähiga patsientide kliinilisest uuringust saadud andmed ei näidanud kliiniliselt olulisi koostoimeid ribotsikliibi ja anastrooli vahel pärast nende ravimite koosmanustamist.

Ravimite koostoimed ribotsikliibi ja fulvestrandi vahel

Rinnavähiga patsientide kliinilisest uuringust saadud andmed ei näidanud fulvestrandi kliiniliselt olulisi toimeid ribotsikliibi süsteemsele saadavusele pärast nende ravimite koosmanustamist.

Ravimite koostoimed ribotsikliibi ja tamoksifeeni vahel

Rinnavähiga patsientide kliinilisest uuringust saadud andmed näitasid tamoksifeeni süsteemse saadavuse ligikaudu kahekordset tõusu pärast ribotsikliibi ja tamoksifeeni koosmanustamist.

Ravimite koostoimed ribotsikliibi ja suukaudsete kontratseptiivide vahel

Ravimite koostoime uuringuid ribotsikliibi ja suukaudsete kontratseptiivide vahel pole veel läbi viidud (vt lõik 4.6).

Eeldatavad koostoimed

Antiarütmikumid ja teised ravimid, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist

Vältida tuleb Kisqali manustamist koos ravimitega, mis võivad teadaolevalt põhjustada QT-intervalli pikenemist, näiteks antiarütmikumid (sealhulgas, kuid mitte ainult amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool) ja teised ravimid (sealhulgas, kuid mitte ainult klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin, asitromütsiin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin, bepridiil, pimosiid ja intravenoosne ondansetroon) (vt lõik 4.4). Kisqalit ei soovitata kasutada ka kombinatsioonis tamoksifeeniga (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Enne Kisqaliga ravi alustamist tuleb välistada võimalik rasedus.

Rasestumisvõimelised naised, kes saavad Kisqalit, peavad ravi ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast ravi lõppu Kisqaliga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt kontratseptsiooni topeltbarjääri).

Rasedus

Rasedatel naistel ei ole läbi viidud asjakohaseid ja hästi kontrollitud uuringuid. Loomkatsed on näidanud, et rasedale naisele manustades võib ribotsikliib põhjustada kahjulikku toimet lootele (vt lõik 5.3). Kisqalit ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasedumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas ribotsikliib eritub rinnapiima. Puuduvad andmed ribotsikliibi või selle metaboliitide toimest rinnapiimatoidul olevatele imikutele või ribotsikliibi toimest piimatekkele. Ribotsikliib ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide rinnapiima. Kisqalit saavad naised ei tohi rinnaga toita vähemalt 21 päeva pärast viimase annuse võtmist.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed ribotsikliibi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsete põhjal võib ribotsikliib kahjustada fertiilses eas meeste viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kisqali võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb nõu anda, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel, kui neil tekib ravi ajal Kisqaliga väsimus, pearinglus või vertiigo (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Varajases staadiumis rinnavähk

Andmekogumis, kus Kisqali pluss aromataasi inhibiitori kõrvaltoimete sagedus ületab ainult aromataasi inhibiitori kõrvaltoimete sageduse, olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (teatatud sagedusega $\geq 20\%$) neutropeenia, infektsioonid, iiveldus, peavalu, väsimus, leukopeenia ja kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Andmekogumis, kus Kisqali pluss aromataasi inhibiitori kõrvaltoimete sagedus ületab ainult aromataasi inhibiitori kõrvaltoimete sageduse, olid kõige sagedamad 3./4. astme kõrvaltoimed (teatatud sagedusega $\geq 2\%$) neutropeenia, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ja leukopeenia.

III faasi kliinilises uuringus teatati annuse vähendamisest kõrvaltoimete tõttu (põhjuslikust seosest sõltumata) 22,8%-l Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit saanud patsientidest. III faasi kliinilises uuringus teatati ravi alalisest lõpetamisest 19,7%-l Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit saanud patsientidest.

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

Koondandmetes kõige sagedamad ravimi kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 20\%$), mida esines sagedamini Kisqalit sisaldava kombinatsioonravi kui platseebot sisaldava kombinatsioonravi puhul, olid neutropeenia, infektsioonid, iiveldus, väsimus, kõhulahtisus, leukopeenia, oksendamine, peavalu, kõhukinnisus, alopeetsia, köha, lööve, seljavalu, aneemia ja kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Koondandmete kõige sagedamad 3./4. raskusastme ravimi kõrvaltoimed (esinemissagedus $> 2\%$), mida esines sagedamini Kisqalit sisaldava kombinatsioonravi kui platseebot sisaldava kombinatsioonravi puhul, olid neutropeenia, leukopeenia, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, lümfopeenia, infektsioonid, seljavalu, aneemia, väsimus, hüpofosfateemia ja oksendamine.

Sõltumata põhjuslikkusest ja valitud kombinatsioonravist, vähendati kõrvaltoimete tõttu annust 39,5%-l Kisqaliga III faasi kliinilistes uuringutes ravitud patsientidest. Ravi alalisest lõpetamisest teatati 8,7%-l patsientidest, kes said Kisqalit kombineerituna mõne teise ravimiga III faasi kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Varajases staadiumis rinnavähk

Kisqali üldise ohutuse hinnang põhineb 2525 patsiendi andmekogumil, kes said Kisqalit kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga ja olid kaasatud randomiseeritud avatud III faasi kliinilisse uuringusse NATALEE.

Uuringus oli ribotsikliibiga ravi mediaanne kestus 33,0 kuud, seejuures sai 69,4% patsientidest ravi > 24 kuud ja 42,8% patsientidest läbis 36-kuulise ribotsikliibi raviskeemi.

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

Kisqali üldist ohutust on hinnatud koondandmete põhjal, mis saadi 1065 patsiendilt, kes said Kisqalit kombinatsioonis hormoonraviga (n = 582 said kombinatsiooni aromataasi inhibiitoriga ja n = 483 said kombinatsiooni fulvestrandiga) ja kes osalesid randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI alarühm ja MONALEESA-3.

Uuringuravimiga ekspositsiooni mediaanne kestus III faasi uuringute koondandmetes oli 19,2 kuud, kus 61,7% patsienti said ravi ≥ 12 kuud.

III faasi kliinilistes uuringutes täheldatud ravimi kõrvaltoimed (tabel 7) varajases staadiumis ja kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Iga organsüsteemi klassi puhul on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras, kus kõige sagedamad kõrvaltoimed on loetletud esimesena. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 7 III faasi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud ravimi kõrvaltoimed

Sagedus	Varajases staadiumis rinnavähiga patsiendid, kelle algannus oli 400 mg ribotsikliibi	Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendid, kelle algannus oli 600 mg ribotsikliibi
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	Infektsioonid ¹	Infektsioonid ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Neutropeenia, leukopeenia	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia
Sage	Aneemia, trombotsütopeenia, lümfopeenia	Trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia
Aeg-ajalt	Febrilne neutropeenia	–
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	–	Söögiisu vähenemine
Sage	Hüpokaltseemia, hüpokaleemia, söögiisu vähenemine	Hüpokaltseemia, hüpokaleemia, hüpofosfateemia
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Peavalu	Peavalu, pearinglus
Sage	Pearinglus	Vertiigo

Silma kahjustused		
Sage	–	Suurenenud pisaraeritus, kuivsilmsus
Südame häired		
Sage	–	Sünkoop
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	Kõha	Düspnoe, kõha
Sage	Düspnoe, interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit	Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit
Seedetrakti häired		
Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu ²	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu ² , stomatiit, düspepsia
Sage	Oksendamine, stomatiit ³	Düsgeusia
Maksa ja sapiteede häired		
Sage	Hepatotoksilisus ⁴	Hepatotoksilisus ⁴
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Alopeetsia	Alopeetsia, lööve ⁵ , sügelus
Sage	Lööve ⁵ , sügelus	Nahakuivus, erüteem, vitiliigo
Harv	–	Multiformne erüteem
Teadmata	–	Toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	–	Seljavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Väsimus, astenia, palavik	Väsimus, perifeersed tursed, palavik, astenia
Sage	Perifeersed tursed, suu-neeluvalu	Suu-neeluvalu, suukuivus
Uuringud		
Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ⁶	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ⁶
Sage	Kreatiniinisalduse suurenemine veres, pikenenud QT-intervall elektrokardiogrammil	Kreatiniinisalduse suurenemine veres, pikenenud QT-intervall elektrokardiogrammil

¹ Infektsioonid: kuseteede infektsioonid, hingamisteede infektsioonid, gastroenteriit (ainult kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel), sepsis (< 1% ainult kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel).

² Kõhuvalu: kõhuvalu, ülakõhuvalu.

³ Stomatiit varajases staadiumis rinnavähi puhul hõlmab stomatiiti, mukosiiti.

⁴ Hepatotoksilisus: maksa tsütolüüs, hepatotsellulaarne kahjustus (ainult kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel), ravimindutseeritud maksakahjustus (< 1% varajases staadiumis rinnavähiga patsientidest ja kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidest), hepatotoksilisus, maksapuudulikkus (ainult kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel), autoimmuunne hepatiit (üksikjuhtum varajases staadiumis rinnavähiga patsientide seas ja üksikjuhtum kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientide seas).

⁵ Lööve: lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve.

⁶ Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides: ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

III faasi uuringus varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel oli kõige sagedamini (62,5%) teatatud kõrvaltoime neutropeenia ning neutrofiilide arvu 3. või 4. raskusastme vähenemisest (laboratoorsete leidude põhjal) teatati 45,1%-l Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit saanud patsientidest.

Varajases staadiumis rinnavähiga patsientide seas, kellel tekkis 2., 3. või 4. raskusastme neutropeenia, oli mediaanne aeg kõrvaltoime tekkeni 0,6 kuud. Pärast ravi katkestamist ja/või annuse vähendamist ja/või ravi lõpetamist Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas oli mediaanne aeg ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete taandumiseni (normaliseerumiseni või taandumiseni 3. astmele) 0,3 kuud. Febriilsest neutropeeniast teatati 0,3%-l Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit saanud patsientidest. Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit saanud patsientidel oli ravi katkestamise sagedus neutropeenia tõttu väike (1,1%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

III faasi uuringutes kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli kõige sagedamini (75,4%) teatatud kõrvaltoime neutropeenia ning neutrofiilide arvu 3. või 4. raskusastme vähenemisest (laboratoorsete leidude põhjal) teatati 62,0%-l Kisqalit pluss mis tahes kombinatsioonravi saanud patsientidest.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientide seas, kellel tekkis 2., 3. või 4. raskusastme neutropeenia, oli mediaanaeg selle tekkeni 17 päeva. Mediaanaeg ≥ 3 . raskusastme neutropeenia taandumiseni (normaliseerumiseni või vähenemiseni < 3 . raskusastme) oli 12 päeva Kisqalit sisaldava kombinatsioonravi rühmades pärast ravi katkestamist ja/või annuse vähendamist ja/või ravi lõpetamist. Febriilne neutropeenia tekkis ligikaudu 1,7%-l III faasi uuringutes Kisqalit saanud patsientidest. Neutropeenia tõttu ravi katkestamise sagedus oli väike (0,8%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe igast palavikuepisoodist.

Maksa ja sapiteede kõrvaltoimed

III faasi kliinilistes uuringutes varajases staadiumis ja kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel täheldati transaminaaside aktiivsuse suurenemist.

III faasi uuringus varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel oli maksa ja sapiteede kõrvaltoimete osakaal Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas suurem kui ainult aromataasi inhibiitori rühmas (vastavalt 26,4% vs. 11,2%), seejuures teatati Kisqali pluss aromataasi inhibiitoriga ravitud patsientidel rohkem 3./4. raskusastme kõrvaltoimetest (vastavalt 8,6% vs. 1,7%). Kaheksal patsiendil, keda raviti Kisqali pluss aromataasi inhibiitoriga, tekkis samaaegne ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine rohkem kui kolm korda üle normivahemiku ülempiiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega rohkem kui kaks korda üle normivahemiku ülempiiri, kui aluselise fosfataasi aktiivsus oli normaalne (6 patsiendil normaliseerus ALAT-i või ASAT-i aktiivsus pärast Kisqali ärajätmist 65...303 päevaga).

Ravi katkestamisest maksa ja sapiteede kõrvaltoimete tõttu teatati 12,4%-l varajases staadiumis rinnavähiga patsientidest, keda raviti Kisqali pluss aromataasi inhibiitoriga, seda peamiselt ALAT-i aktiivsuse suurenemise (10,1%) ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise (6,8%) tõttu. Annuse kohandamisest maksa ja sapiteede kõrvaltoimete tõttu teatati 2,6%-l patsientidest, keda raviti Kisqali pluss aromataasi inhibiitoriga, seda peamiselt ALAT-i aktiivsuse suurenemise (1,9%) ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise (0,6%) tõttu. Kõrvalekallete tõttu maksafunktsiooni analüüsides või maksa ja sapiteede kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi Kisqaliga vastavalt 8,9%-l ja 0,1%-l patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

III faasi kliinilises uuringus varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel tekkis esimese 6 ravikuu jooksul 3. või 4. raskusastme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine 80,9%-l patsientidest (165/204). Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühma patsientide seas, kellel tekkis 3. või 4. raskusastme ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemine, oli mediaanne aeg kõrvaltoime tekkeni 2,8 kuud. Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas oli mediaanne aeg taandumiseni (normaliseerumine või ≤ 2 . raskusaste) 0,7 kuud.

III faasi kliinilistes uuringutes kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel tekkisid maksa ja sapiteede kõrvaltoimed suuremal hulgal patsientidel Kisqalit sisaldava kombinatsioonravi rühmades kui platseebot sisaldava kombinatsioonravi rühmades (vastavalt 27,3% vs 19,6%), samuti teatati Kisqalit sisaldava kombinatsioonraviga ravitud patsientidel sagedamini 3./4. raskusastme juhtudest (vastavalt 13,2% vs 6,1%). 3. või 4. raskusastme ALAT-i (11,2% vs 1,7%) ja ASAT-i

aktiivsuse suurenemist (7,8% vs 2,1%) kirjeldati vastavalt Kisqali ja platseebo rühmades. ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine rohkem kui kolm korda üle normivahemiku ülempiiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega rohkem kui kaks korda üle normivahemiku ülempiiri, kui alkaalse fosfataasi aktiivsus oli normaalne ja puudus kolestaas, tekkis kuuel patsiendil (4 patsienti uuringus A2301 [MONALEESA-2], kellel taastusid normiväärtused 154 päeva jooksul, ja 2 patsienti uuringus F2301 [MONALEESA-3], kellel taastusid normiväärtused vastavalt 121 ja 532 päeva jooksul pärast Kisqaliga ravi lõpetamist). Uuringus E2301 (MONALEESA-7) sellistest juhtudest ei teavitatud.

Maksa ja sapiteede kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamisest ja/või annuse kohandamisest teatati 12,3%-l Kisqalit sisaldava kombinatsioonraviga ravitud kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidest, peamiselt ALAT-i aktiivsuse suurenemise (7,9%) ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise (7,3%) tõttu. Maksafunktsiooni testides täheldatud kõrvalekallete või hepatotoksilisuse tõttu katkestas ravi Kisqalit sisaldava kombinatsioonraviga vastavalt 2,4% ja 0,3% patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

III faasi kliinilistes uuringutes kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel ilmnes 70,9% (90/127) 3. või 4. raskusastme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtudest esimese 6 ravikuu jooksul. Kisqalit sisaldava kombinatsioonravi rühmas oli mediaanaeg 3. või 4. raskusastme ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise tekkeni 92 päeva. Mediaanaeg taandumiseni (normaliseerumiseni või taandumiseni $\leq$ 2. raskusastmeni) oli Kisqalit sisaldava kombinatsioonravi rühmades 21 päeva.

QT-intervalli pikenemine

III faasi uuringus varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel teatati QT-intervalli pikenemisest 5,3%-l Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühma patsientidest ja 1,4%-l ainult aromataasi inhibiitori rühma patsientidest. Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas avaldusid QT-intervalli pikenemise juhud peamiselt pikenenud QT-na EKG-s (4,3%), mis oli Kisqali ainus kinnitatud kõrvaltoime. EKG-s pikenenud QT tõttu ravi katkestamisest ja süngoobist teatati 1,1%-l Kisqaliga ravitud patsientidest. EKG-s pikenenud QT tõttu annuse kohandamisest teatati 0,1%-l Kisqaliga ravitud patsientidest.

EKG andmete keskne analüüs näitas, et Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas ja ainult aromataasi inhibiitori rühmas oli vastavalt 10 patsienti (0,4%) ja 4 patsienti (0,2%), kellel oli vähemalt üks pärast uuringu alustamist mõõdetud QTcF-i intervall > 480 ms. Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühma patsientide seas, kellel tekkis QTcF-i intervalli pikenemine > 480 ms, oli mediaanne aeg kõrvaltoime tekkeni 15 päeva; need muutused olid pärast ravi katkestamist ja/või annuse kohandamist pöörduvad. QTcF-i intervalli muutust > 60 ms võrreldes algväärtusega täheldati Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas 19 patsiendil (0,8%) ja pärast uuringu algust täheldati QTcF-i intervalli pikkusega > 500 ms Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas 3 patsiendil (0,1%).

Uuringus E2301 (MONALEESA-7) kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli vaadeldud keskmine QTcF pikenemine ravieelsega võrreldes ligikaudu 10 ms suurem tamoksifeeni pluss platseebo alarühmas, võrreldes NSAI pluss platseebo alarühmaga, mis viitab, et ainult tamoksifeenil oli toime QTcF-i pikenemisele, mis võib mõjutada Kisqali pluss tamoksifeeni rühmas täheldatud QTcF väärtuseid. Platseeborühmas pikenes QTcF-intervall > 60 ms ravieelsega võrreldes 6 patsiendil 90-st (6,7%), kes said tamoksifeeni ja mitte ühelgi patsiendil, kes said NSAI-d (vt lõik 5.2). QTcF-intervalli pikenemist > 60 ms ravieelsega võrreldes täheldati 14 patsiendil 87st (16,1%), kes said Kisqalit koos tamoksifeeniga ja 18 patsiendil 245-st (7,3%), kes said Kisqalit koos NSAI-ga. Kisqalit pole soovitatav kasutada koos tamoksifeeniga (vt lõik 5.1).

III faasi kliinilistes uuringutes kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel tekkis vähemalt üks QT-intervalli pikenemise episood (sh EKG-l QT-intervalli pikenemine ja süngoop) 9,3%-l Kisqali pluss aromataasi inhibiitori või fulvestrandi rühmades ja 3,5%-l platseebo pluss aromataasi inhibiitori või fulvestrandi rühma patsientidest. EKG andmete ülevaatus näitas, et 15 patsiendil (1,4%) oli QTcF väärtus ravi alustamise järgselt > 500 ms ja 61 patsiendil (5,8%) pikenes QTcF-intervall ravieelsega võrreldes > 60 ms. Ühestki *torsade de pointes*'i juhust ei teatatud. Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemise ja süngoobi tõttu katkestati ravi/kohandati annust 2,9%-l Kisqali pluss aromataasi inhibiitori või fulvestrandiga ravitud patsientidest.

EKG andmete analüüs näitas vähemalt ühte > 480 ms ravi alustamise järgset QTcF-i 55 patsiendil (5,2%) ja 12 patsiendil (1,5%) vastavalt Kisqali pluss aromataasi inhibiitori või fulvestrandi rühmades ja platseebo pluss aromataasi inhibiitori või fulvestrandi rühmades. Patsientide seas, kellel ilmnes QTcF pikenemine > 480 ms, oli mediaanaeg selle tekkeni sõltumata kombinatsioonist 15 päeva ja need muutused olid pöörduvad pärast ravi katkestamist ja/või annuse vähendamist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

III faasi kliinilises uuringus varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel raviti ribotsikliibiga 983 patsienti, kellel oli kerge neerukahjustus, ja 71 patsienti, kellel oli mõõdukas neerukahjustus. Raske neerukahjustusega patsiente uuringusse ei kaasatud (vt lõik 5.1).

Kolmes keskes uuringus raviti ribotsikliibiga 341 kerge neerukahjustusega kauglearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsienti ja 97 mõõduka neerukahjustusega patsienti. Uuringusse ei kaasatud ühtegi raske neerukahjustusega patsienti (vt lõik 5.1). Esines seos ravieelse neerukahjustuse raskusastme ja ravieelse vere kreatiinisalduse väärtuste vahel. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel täheldati veidi kõrgemat QT-intervalli pikenemise ja trombotsütoopenia määra. Soovitusi jälgimiseks ja annuse kohandamiseks nende mürgisuste korral vaadata lõikudest 4.2 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teavet Kisqali üleannustamise juhtudest on piiratud hulgal. Üleannustamise korral võivad tekkida sellised sümptomid nagu iiveldus ja oksendamine. Lisaks võib tekkida hematoloogiline toksilisus (nt neutropeenia, trombotsütopeenia) ja võimalik QTc-intervalli pikenemine. Kõigi üleannustamise juhtude puhul tuleb vastavalt vajadusele kasutada üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EF02

Toimemehhanism

Ribotsikliib on tsükliinsõltuvate kinaaside (*cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 ja 6 selektiivne inhibiitor, mille biokeemilistes analüüsides saadud 50% inhibeeriva kontsentratsiooni (IC₅₀) väärtused on vastavalt 0,01 µM (4,3 ng/ml) ja 0,039 µM (16,9 ng/ml). Need kinaasid aktiveeritakse seondumisel D-tsükliinidega ja neil on otsustav roll signaaliülekande radades, mis viivad rakutsükli progresseerumise ja rakkude proliferatsioonini. Tsükliin D-CDK4/6 kompleks reguleerib rakutsükli progresseerumist retinoblastoomi valgu (pRb) fosforüülimise teel.

In vitro vähendas ribotsikliib pRb fosforüülimist, mis peatas rakutsükli G₁-faasi ning vähendas proliferatsiooni ja vananemise fenotüüpi rinnavähi mudelites. *In vivo* viis ainsa ravimina manustatud ribotsikliib kasvaja taandarenguni, mis oli korrelatsioonis pRb fosforüülimise inhibeerimisega.

In vivo uuringud, kus kasutati patsiendilt saadud östrogeenretseptor-positiivse rinnavähi ksenograafi mudelit, saavutati ribotsikliibi ja antiöstrogeenide (st letrosooli) kombineeritud kasutamisel tõhusam tuumori kasvu pärssimine koos püsiva kasvaja taandarengu ja hilisema tagasikasvamisega pärast ravi

lõpetamist võrreldes kummagi ravimiga eraldi. Patsientidele manustatud ribotsikliibil võib olla ka immunomoduleeriv toime ning see võib vähendada reguleerivate T-rakkude arvu ja CD3+ T-rakkude suhtelist arvu. Täiendavalt hinnati ribotsikliibi *in vivo* kasvavastast aktiivsust kombinatsioonis fulvestrandiga immuunpuudulikkusega hiirtel, kes kandsid ZR751 ER+ inimese rinnavähi ksenografti. Kombinatsioonis fulvestrandiga inhibeeriti kasvaja areng täielikult.

Kui ribotsikliibi testiti teadaoleva ER staatusega rinnavähi rakuliinides, oli ravimi toime efektiivsem ER+ kui ER- rinnavähi rakuliinides. Seni testitud prekliinilistes mudelites oli ribotsikliibi aktiivsuseks vajalik intaktne pRb.

Südame elektrofüsioloogia

Pärast üksikannuse manustamist ja tasakaalukontsentratsiooni seisundis tehti kolm järjestikust EKG-d, et hinnata ribotsikliibi toimet QTc-intervallile kaugelearenenud vähiga patsientidel.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs hõlmas kokku 997 patsienti, keda raviti ribotsikliibi annustega, mis jäid vahemikku 50...1200 mg. Analüüs näitas, et ribotsikliib põhjustab QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvat pikenemist.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli tasakaalukontsentratsiooni seisundis QTcF-i hinnanguline keskmine muutus C_{max} geomeetrilise keskmise juures võrreldes ravieelsega 600 mg Kisqali koos NSAI-ga puhul 22,0 ms (90% CI: 20,56...23,44) ja koos fulvestrandiga 23,7 ms (90% CI: 22,31...25,08), võrreldes 34,7 ms (90% CI: 31,64...37,78) koos tamoksifeeniga (vt lõik 4.4).

Varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel toimub sarnane kontsentratsioonist sõltuv QTc-intervalli pikenemine. Hinnangute järgi on QTcF-i hinnanguline keskmine muutus võrreldes ravieelsega väiksem varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel, kes saavad raviks 400 mg Kisqalit, kui kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes saavad raviks 600 mg Kisqalit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varajases staadiumis rinnavähk

Uuring CLEE011O12301C (NATALEE)

Randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus varajases staadiumis rinnavähiga pre- ja postmenopausis naistel ning meestel, kellel oli HR-positiivne, HER2-negatiivne kõrge retsidiveerumisriskiga II või III staadiumi rinnavähk sõltumata lümfisõlmede haaratusest, hinnati Kisqalit kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga (letrosool või anastrosool) *versus* monoterapia aromataasi inhibiitoriga:

- IIB...III anatoomilise staadiumi rühmas või
- IIA anatoomilise staadiumi rühmas koos
 - lümfisõlmede haaratusega või
 - lümfisõlmed ei olnud haaratud ning
 - histoloogiliselt 3. diferentseerumisaste või
 - histoloogiliselt 2. diferentseerumisaste koos ühega järgmistest kriteeriumidest:
 - Ki67 $\geq$ 20%;
 - kõrge risk geeniekspressiooni testi põhjal.

Premenopausaalsed naised ja mehed said ka gosereliini. Uuringusse NATALEE kaasamisel rakendati TNM-kriteeriume ja kaasati mis tahes lümfisõlmede haaratusega patsiendid või kui lümfisõlmede haaratus puudus, siis patsiendid tuumori suurusega > 5 cm või 2...5 cm, mis oli kas 2. diferentseerumisastmel (ja genoomi järgi suur risk või Ki67 $\geq$ 20%) või 3. diferentseerumisastmel.

Kokku 5101 patsienti, sealhulgas 20 meest, randomiseeriti suhtega 1 : 1 saada Kisqalit 400 mg pluss aromataasi inhibiitorit (n = 2549) või ainult aromataasi inhibiitorit (n = 2552). Ravi randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad anatoomilise staadiumi (II rühm [n = 2154 (42,2%)] *versus* III rühm [n = 2947 (57,8%)]), eelneva ravi (neoadjuvantne/adjuvantne keemiaravi: jah [n = 4432 (86,9%)] *versus* ei [n = 669 (13,1%)]), menopausaalse staatuse (premenopausis naised ja mehed [n = 2253 (44,2%)] *versus* postmenopausis naised [n = 2848 (55,8%)]), ning piirkondade (Põhja-Ameerika/Lääne-Euroopa/Okeaania [n = 3128 (61,3%)] *versus* muu maailm [n = 1973 (38,7%)]), järgi. Kisqalit

manustati suu kaudu annuses 400 mg üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval (millele järgnes 7 ravivaba päeva) kombinatsioonis letrosooliga annuses 2,5 mg või anastroooliga annuses 1 mg üks kord ööpäevas suu kaudu 28 päeva jooksul. Gosereliini said patsiendid süstitava subkutaanse implantaadina annuses 3,6 mg, mis manustati iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Ravi Kisqaliga jätkus kuni randomiseerimise kuupäevast arvestades 3-aastase ravi lõpule jõudmiseni (ligikaudu 39 tsükli).

Sellesse uuringusse kaasatud patsientide mediaanne vanus oli 52 aastat (vahemik 24...90). 15,2% patsienti olid 65-aastased ja vanemad, sealhulgas olid 123 patsienti (2,4%) 75-aastased ja vanemad. Osalevad patsiendid olid europiidid (73,4%), asiaadid (13,2%) ja mustanahalised (1,7%). Kõigi patsientide ECOG sooritusvõime oli 0 või 1. Kaheteistkümne kuu jooksul enne uuringuga liitumist oli neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi saanud kokku 88,2% patsientidest ja neoadjuvantset või adjuvantset hormoonravi 71,6% patsientidest.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguseta elulemus (*invasive disease-free survival*, iDFS), mis oli määratletud kui aeg randomiseerimisest kuni mõne järgmise seisundi esmatekkeni: lokaalse invasiivse rinnavähi retsidiiv, regionaalne invasiivne retsidiiv, kaugretsidiiv, surm (mis tahes põhjusel), vastaspoole invasiivne rinnavähk või teine primaarne invasiivne mitte-rinnavähk (v.a naha basaalkrak- ja lamerakk-kartsinoomid).

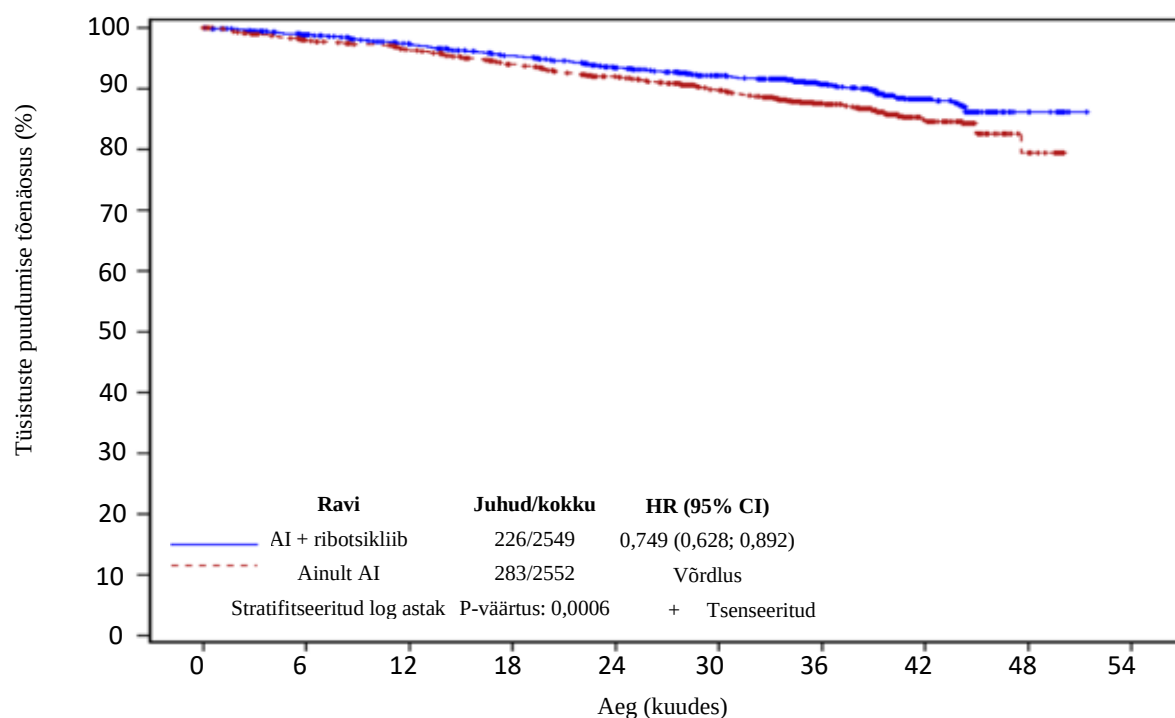
Uuringu esmane tulemusnäitaja saavutati esmasel analüüsil (11. jaanuari 2023 vaheandmed). Kisqalit pluss aromataasi inhibiitorit saanud patsientidel ilmnis ainult aromataasi inhibiitorit saanutega statistiliselt oluline iDFS-i paranemine (HR: 0,748; 95% CI: 0,618; 0,906; ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus 0,0014). Anatoomilise staadiumi, menopausi, piirkonna, lümfisõlmede haaratuse, vanuse, rassi ja eelneva adjuvant/neoadjuvantkemoterapia või hormoonravi alarühmades täheldati ühtseid muutuseid.

Edasise analüüsi (21. juuli 2023 vaheandmed) kokkuvõtte on esitatud tabelis 8, iDFS-i Kaplani-Meieri kõver joonisel 1. Lõpliku iDFS-i analüüsi ajaks oli kahes uuringurühmas ravi mediaanne kestus ligikaudu 30 kuud ja mediaanne järelkontrolli aeg iDFS-i suhtes 33,3 kuud. Üldise elulemuse (OS) andmed on veel ebaküpsed. Surnud oli kokku 172 patsienti (3,5%) (83/2525 ribotsikliibi rühmas versus 89/2442 ainult aromataasi inhibiitori rühmas, HR 0,892, 95% CI: 0,661; 1,203).

Tabel 8 NATALEE – efektiivsuse tulemused (iDFS) uuringuarsti hinnangul (täielik analüüsikogum) (21. juuli 2023 vaheandmed)

	Kisqali + AI* N = 2549	AI N = 2552
Invasiivse haiguseta elulemus (iDFS^a)		
Juhuga patsientide arv (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-väärtus ^b	0,0006	
iDFS 36. kuul (%; 95% CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv.		
^a iDFS on määratletud kui aeg randomiseerimisest kuni mõne järgmise seisundi esmatekkeni: lokaalse invasiivse rinnavähi retsidiiv, regionaalne invasiivne retsidiiv, kaugretsidiiv, surm (mis tahes põhjusel), vastaspoole invasiivne rinnavähk või teine primaarne invasiivne mitte-rinnavähk (v.a naha basaalkrak- ja lamerakk-kartsinoomid)		
^b Nominaalne p-väärtus saadi ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astaktestiga.		
* Letrosool või anastroool		

Joonis 1 NATALEE – uuringuarsti hinnangul põhinev iDFS-i Kaplani-Meieri kõver (21. juuli 2023 vaheandmed)



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

AI = aromataasi inhibiitor (letrosool või anastrosool)

P-väärtus stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist on ühepoolne.

Kisqali pluss aromataasi inhibiitori rühmas oli 204 (8,0%) kaughaiguseta elulemuse juhtu (*distant disease-free survival*, DDFS) võrreldes 256 (10%) juhuga ainult aromataasi inhibiitori rühmas (HR: 0,749; 95% CI: 0,623; 0,900).

Kaugelearenenud rinnavähk

Uuring CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqalit hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus hormoonretseptor-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel, kes ei olnud saanud kaugelearenenud haiguse tõttu eelnevat ravi, kombinatsioonis letrosooliga võrreldes ainult letrosooliga.

Kokku 668 patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama kas 600 mg Kisqalit ja letrosooli (n = 334) või platseebot ja letrosooli (n = 334), stratifitseerituna maksa- ja/või kopsumetastaaside olemasolu järgi (jah [n = 292 (44%)] vs ei [n = 376 (56%)]). Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid uuringurühmade vahel tasakaalus ja võrreldavad. Kisqalit manustati suukaudselt annuses 600 mg ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgnes 7 ravivaba päeva, kombinatsioonis letrosooliga 2,5 mg üks kord ööpäevas 28 päeva jooksul. Patsientidel ei olnud lubatud üle minna platseebolt Kisqalile uuringu jooksul ega pärast haiguse progresseerumist.

Uuringusse kaasatud patsientide mediaanvanus oli 62 aastat (vahemik 23...91). 44,2% patsientidest oli vanemad kui 65-aastased, sealhulgas 69 üle 75-aastast patsienti. Uuringusse kaasatud patsiendid olid valge rassi esindajad (82,2%), asiaadid (7,6%) ja mustanahalised (2,5%). Kõikide patsientide ECOG sooritusvõime oli 0 või 1. Kisqali rühmas olid 46,6% patsientidest saanud enne uuringuga liitumist neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi ning 51,3% olid saanud neoadjuvantset või adjuvantset antihormoonravi. 34,1% olid *de novo* patsiendid. 22,0%-1 patsientidest oli ainult luid haarav haigus ja 58,8%-l oli vistseraalne haigus. Eelnevat (neo)adjuvantravi anastrosooliga või letrosooliga saanud patsiendid peavad olema selle ravi lõpetanud vähemalt 12 kuud enne uuringusse randomiseerimist.

Esmane analüüs

Uuringu esmane tulemusnäitaja saavutati kavandatud vaheanalüüsi ajal, mis teostati pärast 80% ettenähtud progressioonivaba elulemuse juhtude täheldamist, kasutades ravivastuse hindamise kriteeriume soliidtuumorite korral (RECIST v1.1) ja põhinedes uurija hinnangul kogupopulatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid), mida kinnitas tsentraalne sõltumatu radioloogiline pimehindamine.

Efektiivsuse tulemused näitasid progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist Kiskali pluss letrosooliga ravitud patsientidel võrreldes platseebo pluss letrosooli saanud patsientidega täielikus analüüsikogumis (riskitiheduste suhe 0,556; 95% CI: 0,429...0,720, ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus 0,00000329) koos kliiniliselt olulise ravitoimega.

Üldise tervise seisundi/elukvaliteedi andmed ei näidanud olulist erinevust Kiskali pluss letrosooli rühma ning platseebo pluss letrosooli rühma vahel.

Tabelites 9 ja 10 on toodud uuemad ajakohastatud efektiivsusandmed (2. jaanuar 2017 vaheandmed).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 25,3 kuud (95% CI: 23,0...30,3) ribotsikliibi pluss letrosooliga ravitud patsientidel ning 16,0 kuud (95% CI: 13,4...18,2) platseebo pluss letrosooli saanud patsientidel. 54,7% ribotsikliibi pluss letrosooli saanud patsientidest olid 24. kuul hinnanguliselt progressioonivabad võrreldes 35,9%-ga platseebo pluss letrosooli rühmas.

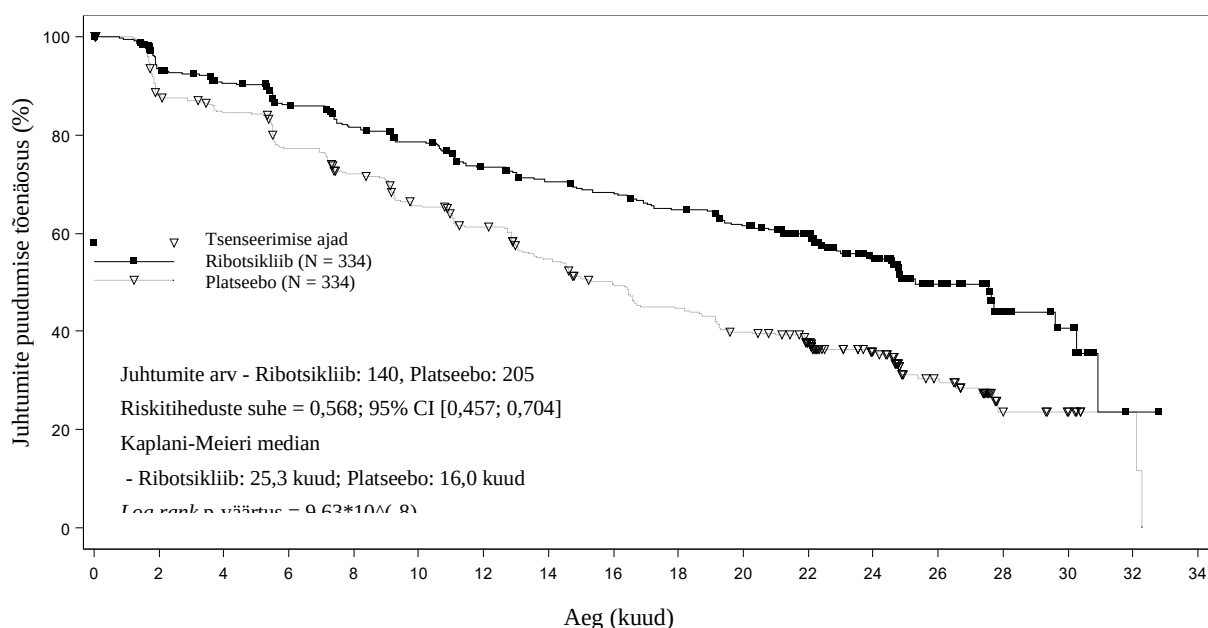
Tabel 9 MONALEESA-2 - Efektiivsuse tulemused (progressioonivaba elulemus) uurija radioloogilise hinnangu põhjal (2. jaanuar 2017 vaheandmed)

	Ajakohastatud analüüs	
	Kiskali pluss letrosool n = 334	Platseebo pluss letrosool n = 334
Progressioonivaba elulemus		
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-väärtus ^a	9,63 × 10 ⁻⁸	

CI = usaldusvahemik; n = patsientide arv

^a p-väärtus on saadud ühepoolsest stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

Joonis 2 MONALEESA-2 - Uurija hinnangul põhineva progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (2. jaanuari 2017 vaheandmed)



Allesjäänud riskipatsientide arv																		
Aeg	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribotsikliib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Platseebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Prognostiliste tegurite ja ravieelsete tunnuste põhjal viidi läbi rida eelnevalt kindlaksmääratud alarühma progressioonivaba elulemuse analüüse, et uurida ravitoime sisemist järjepidevust. Haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist Kisqali pluss letrosooli rühma kasuks täheldati kõigis patsientide alarühmades (alarühmad põhinesid vanusel, rassil, eelneval adjuvantsel või neoadjuvantsel keemiaravil või hormoonravil, maksa ja/või kopsude haaratusel ja ainult luid haaraval metastaatilisel haigusel). See oli ilmne maksa- ja/või kopsumetastaasidega patsientidel (HR 0,561 [95% CI:0,424...0,743], progressioonivaba elulemuse mediaan 24,8 kuud Kisqali pluss letrosooli vs 13,4 kuud ainult letrosooli puhul) või ilma maksa- ja/või kopsumetastaasideta patsientidel (HR 0,597 [95% CI: 0,426...0,837], progressioonivaba elulemuse mediaan 27,6 kuud vs 18,2 kuud).

Üldise ravivastuse määra ja kliinilise kasu määra ajakohastatud tulemused on esitatud tabelis 10.

Tabel 10 MONALEESA-2 - Efektiivsuse tulemused (üldine ravivastuse määr, kliinilise kasu määr) uurija hinnangu põhjal (2. jaanuari 2017 vaheandmed)

Analüüs	Kisqali pluss letrosool (%, 95% CI)	Platseebo pluss letrosool (%, 95% CI)	p-väärtus ^c
Täielik analüüsikogum	N = 334	N = 334	
Üldine ravivastuse määr^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Kliinilise kasu määr^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Mõõdetava haigusega patsiendid	n = 257	n = 245	
Üldine ravivastuse määr^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Kliinilise kasu määr^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

^a üldine ravivastuse määr = täieliku + osalise ravivastusega patsientide protsent
^b kliinilise kasu määr = patsientide protsent, kellel on täielik ravivastus + osaline ravivastus (+ stabiilne haigus või mittetäielik ravivastus/mitteprogresseeruv haigus ≥ 24 nädala jooksul)
^c p-väärtused on saadud ühepoolsest Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testist

Lõplik üldise elulemuse analüüs

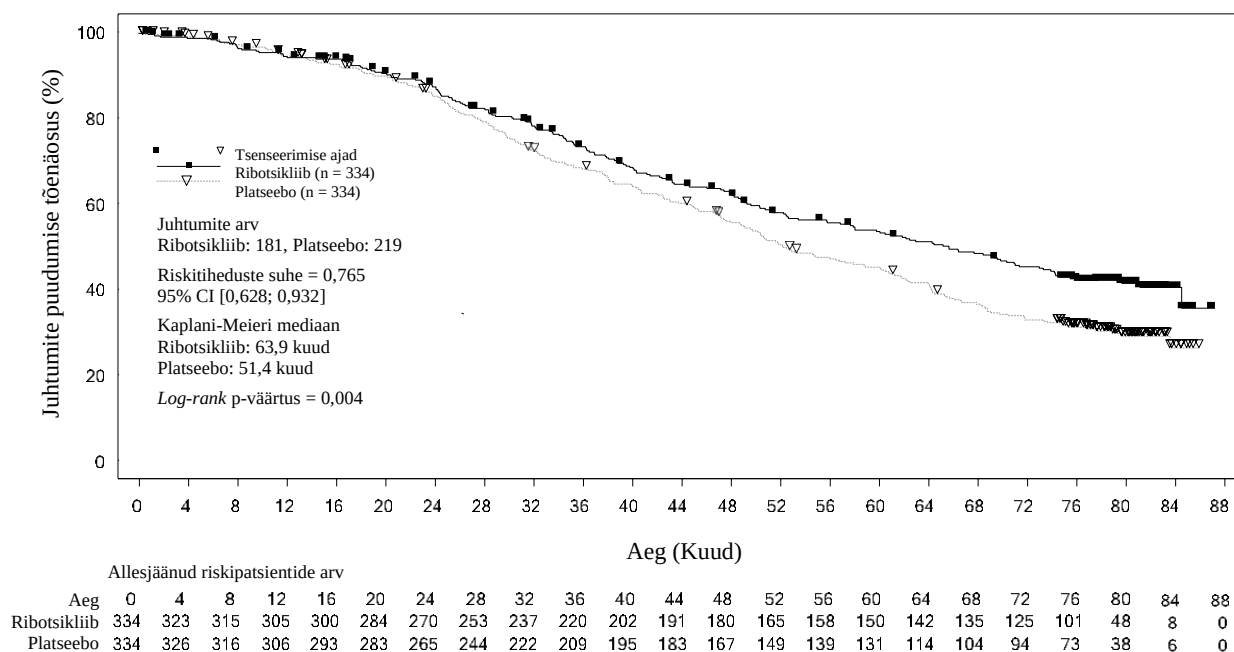
Lõpliku üldise elulemuse analüüsi tulemused kogu uuringupopulatsioonis on toodud tabelis 11 ja joonisel 3.

Tabel 11 MONALEESA-2 – Efektiivsuse tulemused (üldine elulemus) (10. juuni 2021 vaheandmed)

Üldine elulemus, üldine uuringupopulatsioon	Kisqali pluss letrosool N = 334	Platseebo pluss letrosool N = 334
Juhtude arv – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Üldise elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-väärtus ^b	0,004	
Üldise elulemuse juhtumite puudumise määr, (%) (95% CI)		
24 kuud	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 kuud	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 kuud	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

CI = usaldusvahemik
^a Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseeritud Coxi PH mudelist
^b p-väärtus on saadud ühepoolsest logaritmilisest astaktestist ($p < 0,0219$ tõestas tõhusamat efektiivsust). Stratifitseeriti kopsu- ja/või maksametastaaside olemasolu järgi vastavalt interaktiivsele vastuse tehnoloogiale (*interactive response technology*, IRT)

Joonis 3 MONALEESA-2 – Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm kogupopulatsioonis (10. juuni 2021 vaheandmed)



Logaritmiline astaktest ja Coxi PH mudel on stratifitseeritud maksa- ja/või kopsumetastaaside olemasolu järgi vastavalt IRT-le.

Ühepoolne p-väärtus on saadud stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

Uuring CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqalit hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskeselises III faasi kliinilises uuringus hormoonretseptor-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga pre- ja perimenopausis naistel kombinatsioonis NSAI või tamoksifeeniga pluss gosereliin vs platseebo kombinatsioonis NSAI või tamoksifeeniga pluss gosereliin. MONALEESA-7 uuringupatsiendid ei olnud kaugelearenenud rinnavähi raviks saanud eelnevalt hormoonravi.

Kokku 672 patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama kas 600 mg Kisqalit koos NSAI/tamoksifeeni ja gosereliiniga (n = 335) või platseebot koos NSAI/tamoksifeeni ja gosereliiniga (n = 337), stratifitseerituna nende tunnuste järgi: maksa- ja/või kopsumetastaaside olemasolu (jah [n = 344 (51,2%)] vs ei [n = 328 (48,8%)], kaugelearenenud haiguse eelnev keemiaravi (jah [n = 120 (17,9%)] vs ei [n = 552 (82,1%)] ja hormoonravi erinevad kombinatsioonid (NSAI ja gosereliin [n = 493 (73,4%)] vs tamoksifeen ja gosereliin [n = 179 (26,6%)]). Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid uuringurühmade vahel tasakaalus ja võrreldavad. Kisqalit manustati suukaudselt annuses 600 mg ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgnes 7 ravivaba päeva, koos NSAI (2,5 mg letrosooli või 1 mg anastroooli) või tamoksifeeniga (20 mg) üks kord ööpäevas 28 päeva jooksul, ja gosereliiniga (3,6 mg) subkutaanselt iga 28 päeva järel kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Patsientidel ei olnud lubatud üle minna platseebolt Kisqalile uuringu jooksul ega pärast haiguse progresseerumist. Hormoonravi teistele kombinatsioonidele üleminek ei olnud samuti lubatud.

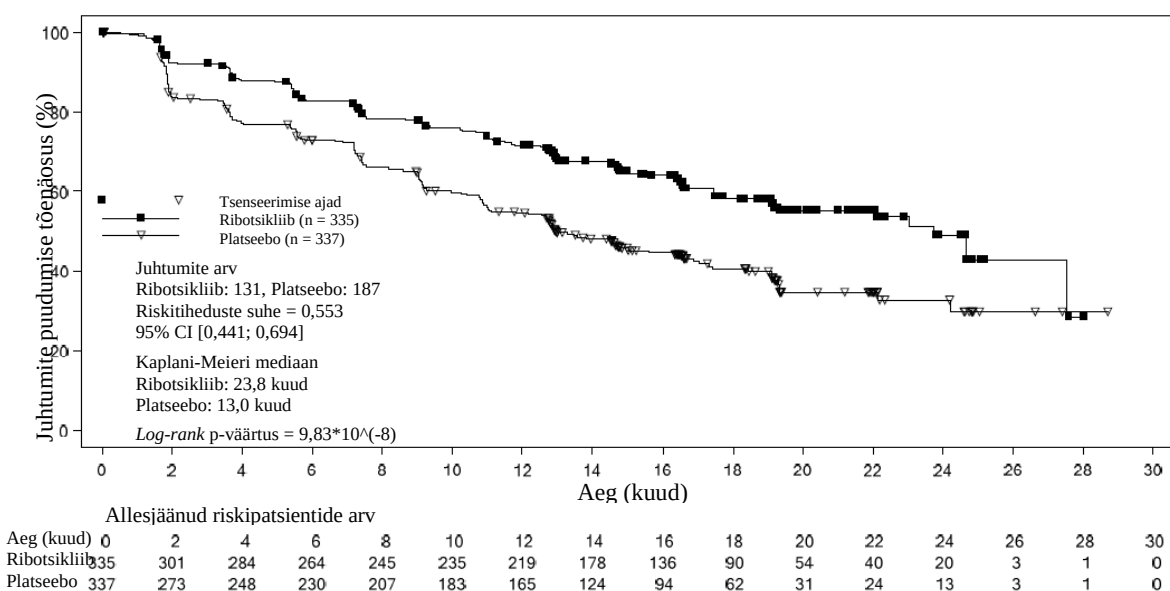
Uuringusse kaasatud patsientide mediaanvanus oli 44 aastat (vahemik 25...58) ja 27,7% patsientidest oli nooremad kui 40-aastased. Enamus uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad (57,7%), asiaadid (29,5%) või mustanahalised (2,8%) ja peaaegu kõikide patsientide (99,0%) ECOG sooritusvõime oli 0 või 1. Antud 672 patsiendist oli enne uuringuga liitumist 14% patsientidest saanud eelnevalt keemiaravi metastaseerunud haiguse tõttu, 32,6% patsientidest olid saanud adjuvantset ja 18,0% neoadjuvantset keemiaravi; 39,6% patsientidest olid saanud adjuvantset ja 0,7% neoadjuvantset hormoonravi. Uuringus E2301 oli 40,2%-l patsientidest *de novo* metastaatiline haigus, 23,7%-l patsientidest oli ainult luid haarav haigus ja 56,7%-l oli vistseraalne haigus.

Uuringu esmane tulemusnäitaja saavutati põhianalüüsil, mis teostati pärast 318 progressioonivaba elulemuse juhtude täheldamist, põhinedes uurija hinnangul ja kasutades RECIST v1.1 kriteeriume täielikus analüüsikogumis (kõik randomiseeritud patsiendid). Peamisi efektiivsuse tulemusi kinnitasid progressioonivaba elulemuse tulemused, mis põhinesid tsentraalsel sõltumatul radioloogilisel pimehindamisel. Peamise progressioonivaba elulemuse analüüsi ajal oli jälgimise mediaanaeg 19,2 kuud.

Kogu uuringupopulatsioonis näitasid efektiivsuse tulemused Kisqali pluss NSAI/tamoksifeeniga pluss gosereliiniga ravitud patsientidel progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist koos kliiniliselt olulise ravitoimega, võrreldes platseebot koos NSAI/tamoksifeeni ja gosereliiniga saanud patsientidega (riskitiheduste suhe 0,553, 95% CI: 0,441...0,694, ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus $9,83 \times 10^{-8}$). Kisqalit koos NSAI/tamoksifeeni ja gosereliiniga saanud patsientide progressioonivaba elulemuse mediaan oli 23,8 kuud (95% CI: 19,2...mitte hinnatav) ja platseebot koos NSAI/tamoksifeeni ja gosereliiniga saanud patsientidel 13,0 kuud (95% CI: 11,0...16,4).

Progressioonivaba elulemuse jaotus on kokku võetud progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõveral joonisel 4.

Joonis 4 MONALEESA-7 – Uurija hinnangul põhineva progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm



Ligikaudu 40% randomiseeritud patsientide juhuslikult valitud alamhulga tsentraalsel sõltumatul radioloogilisel pimehindamisel saadud progressioonivaba elulemuse tulemused toetasid uurija hinnangu järgi esmaseid efektiivsuse tulemusi (riskitiheduste suhe 0,427; 95% CI: 0,288...0,633).

Esmase progressioonivaba elulemuse analüüsi ajaks ei olnud üldise elulemuse andmed 89 surmaga (13%) veel valminud (riskitiheduste suhe 0,916 [95% CI: 0,601...1,396]).

Üldine ravivastuse määr uurija hinnangul, põhinedes RECIST v1.1, oli Kisqali rühmas kõrgem (40,9%; 95% CI: 35,6...46,2) kui platseebo rühmas (29,7%; 95% CI: 24,8...34,6; $p=0,00098$). Vaadeldud kliinilise kasu määr oli Kisqali rühmas (79,1%; 95% CI: 74,8...83,5) kõrgem kui platseebo rühmas (69,7%; 95% CI: 64,8...74,6, $p=0,002$).

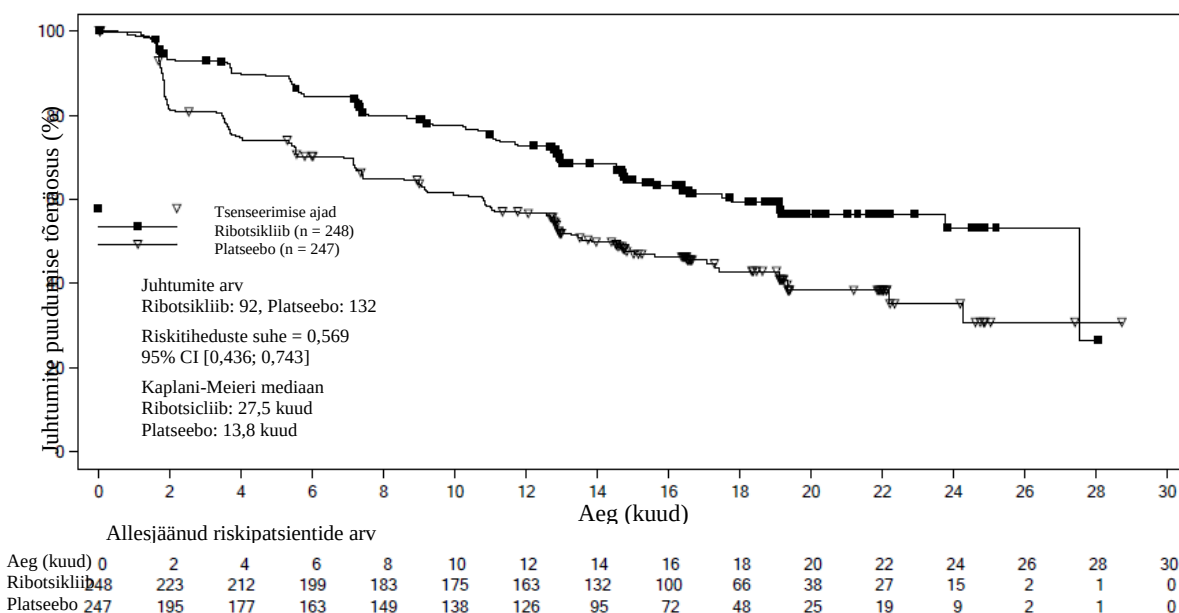
Kisqalit või platseebot koos NSAI ja gosereliiniga saanud 495 patsiendi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsis oli üldise elulemuse mediaan 27,5 kuud (95% CI: 19,1...mitte hinnatav) Kisqali pluss NSAI alarühmas ja 13,8 kuud (95% CI: 12,6...17,4) platseebo pluss NSAI alarühmas

(riskitiheduste suhe 0,569; 95% CI: 0,436...0,743). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 12 ja progressioonivaba üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad on toodud joonisel 5.

Tabel 12 MONALEESA-7 – (progressioonivaba elulemuse) efektiivsuse tulemused NSAI-d saanud patsientidel

	Kisqali pluss NSAI pluss gosereliin N = 248	Platseebo pluss NSAI pluss gosereliin N = 247
Progressioonivaba elulemus^a		
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI = usaldusvahemik; n = patsientide arv; NE = mittehinnatav.		
^a uurija radioloogilisel hinnangul põhinev progressioonivaba elulemuse määr		

Joonis 5 MONALEESA-7 – Uurija hinnangul põhineva progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm NSAI-d saanud patsientidel



Üldise ravivastuse määra efektiivsuse tulemused ja kliinilise kasu määr vastavalt uurija hinnangule ja põhinedes RECIST v1.1, on toodud tabelis 13.

Tabel 13 MONALEESA-7 – Uuriija hinnangul põhineva efektiivsuse tulemused (üldine ravivastuse määr, kliinilise kasu määr) NSAI-d saanud patsientidel

Analüüs	Kisqali pluss NSAI pluss gosereliin (%, 95% CI)	Platseebo pluss NSAI pluss gosereliin (%, 95% CI)
Täielik analüüsikogum	N = 248	N = 247
Üldine ravivastuse määr^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Kliinilise kasu määr^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Mõõdetava haigusega patsiendid	n = 192	n = 199
Üldine ravivastuse määr^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Kliinilise kasu määr^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a üldine ravivastuse määr = täieliku + osalise ravivastusega patsientide protsent		
^b kliinilise kasu määr = patsientide protsent, kellel on täielik ravivastus + osaline ravivastus (+ stabiilne haigus või mittetäielik ravivastus/mitteprogresseeruv haigus ≥ 24 nädala jooksul)		

Kisqali pluss NSAI alarühma tulemused olid vanuse, rassi, eelneva adjuvantse/neoadjuvantse keemiaravi või hormoonravi, maksa ja/või kopsude haaratusega ja ainult luid haarava metastaatilise haigusega patsientide alarühmade lõikes ühtlased.

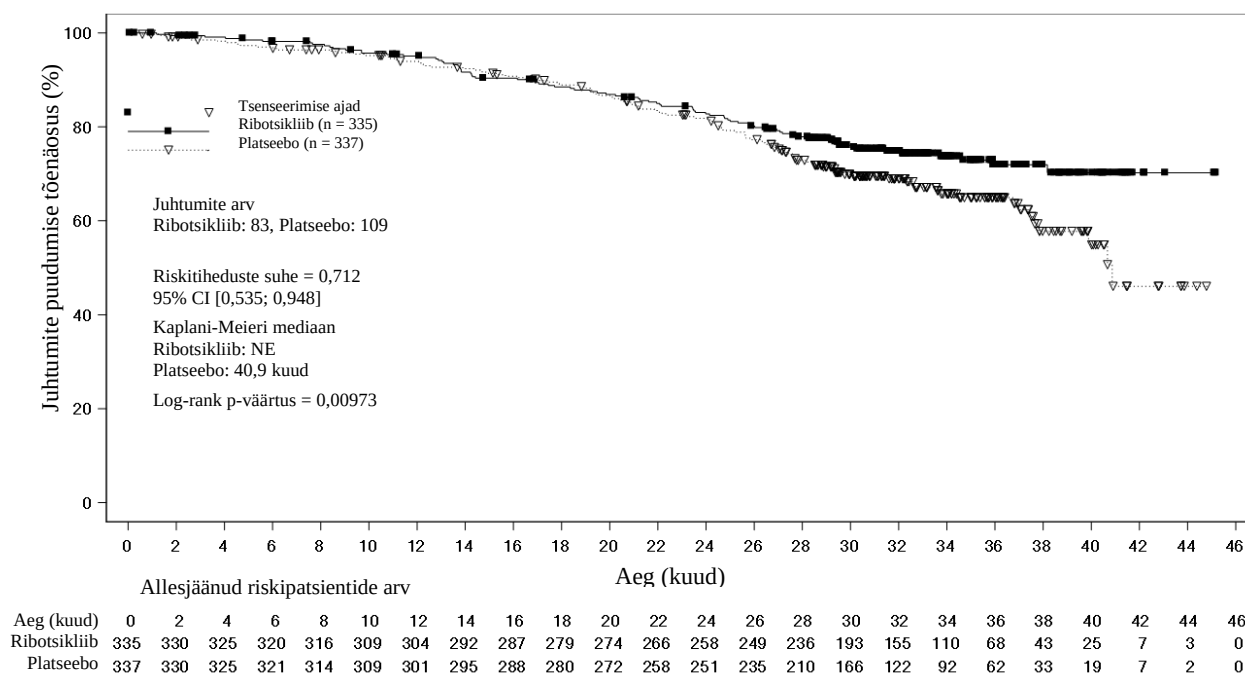
Tabelis 14 ja joonistel 6 ja 7 on toodud uuemad ajakohastatud üldise elulemuse andmed (30. november 2018 vaheandmed).

Uuringu põhiline teisene tulemusnäitaja saavutati teises üldise elulemuse analüüsis, näidates üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist.

Tabel 14 MONALEESA-7 – Efektiivsuse tulemused (üldine elulemus) (30 .november 2018 vaheandmed)

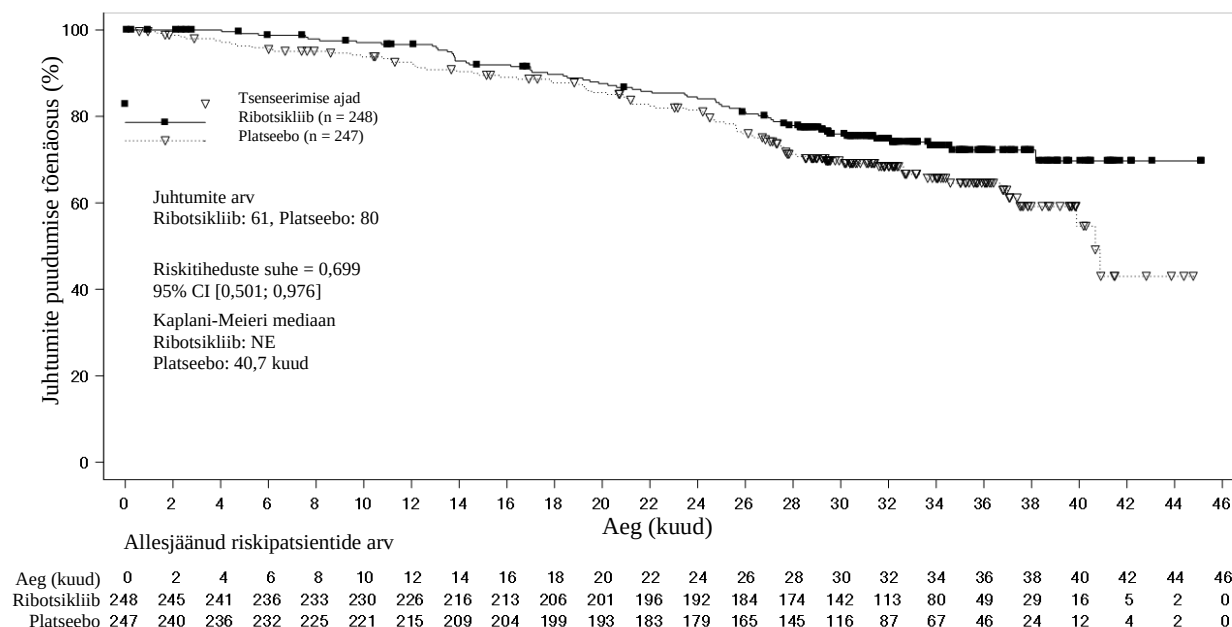
	Ajakohastatud analüüs	
Üldine elulemus, kogu uuringupopulatsioon	Kisqali 600 mg N = 335	Platseebo N = 337
Juhtude arv – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Üldise elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-väärtus ^a	0,00973	
Üldine elulemus, NSAI alarühm	Kisqali 600 mg n = 248	Platseebo n = 247
Juhtude arv – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Üldise elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav; n = patsientide arv.		
^a p-väärtus on saadud ühepoolsest logaritmilisest astaktestist, mis stratifitseeriti kopsu- ja/või maksametastaaside olemasolu, kaugelearenenud haiguse eelneva keemiaravi ja hormoonravi kombinatsioonide järgi vastavalt interaktiivsele vastuse tehnoloogiale (<i>interactive response technology, IRT</i>).		

Joonis 6 MONALEESA-7 – lõplik üldise elulemuse analüüsi Kaplani-Meieri diagramm (30. november 2018 vaheandmed)



Logaritmiline astaktest ja Coxi mudel on stratifitseeritud kopsu- ja/või maksametastaaside olemasolu, kauglearenenud haiguse eelneva keemiaravi ja hormoonravi kombinatsioonide järgi vastavalt IRT-le

Joonis 7 MONALEESA-7 – lõplik üldise elulemuse analüüsi Kaplani-Meieri diagramm NSAI-d saanud patsientidel (30. november 2018 vaheandmed)



Riskitiheduste suhe põhineb mittestratifitseeritud Coxi mudelil.

Lisaks oli patsientidel, kes said eelnevalt uuringus ribosikliibi, järgmises raviliinis haiguse progresseerumise või surma (PFS2) tõenäosus väiksem võrreldes platseeborühma patsientidega kogu uuringupopulatsioonis; riskitiheduste suhe 0,692 (95% CI: 0,548...0,875). PFS2 mediaan oli platseeborühmas 32,3 kuud (95% CI: 27,6...38,3) ja seda ei saavutatud ribosikliibi rühmas (95% CI: 39,4...NE). Sarnaseid tulemusi täheldati NSAI alarühmas, kus platseeborühmas oli riskitiheduste suhe 0,660 (95% CI: 0,503...0,868) ja PFS2 mediaan 32,3 kuud (95% CI: 26,9...38,3) vs ribosikliibi rühm, kus elulemuse mediaani ei saavutatud (95% CI: 39,4...NE).

Uuring CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqalit hinnati 2:1 randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus 726-l hormoonretseptor-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naisel, kes eelnevalt ei olnud saanud ühtegi või olid saanud ainult ühte hormoonravi kas kombinatsioonis fulvestrandiga või ainult fulvestrandiga.

Uuringusse kaasatud patsientide mediaanne vanus oli 63 aastat (vahemik 31...89). 46,7% patsientidest olid 65-aastased ja vanemad, sealhulgas olid 13,8% patsientidest 75-aastased ja vanemad. Uuringusse kaasatud patsiendid olid valge rassi esindajad (85,3%), asiaadid (8,7%) või mustanahalised (0,7%) ja peaaegu kõikide patsientide (99,7%) ECOG sooritusvõime oli 0 või 1. Sellesse uuringusse haarati esimese ja teise raviliini patsiendid (kellest 19,1%-l oli *de novo* metastaatiline haigus). Enne uuringuga liitumist olid 42,7% patsientidest saanud adjuvantset ja 13,1% neoadjuvantset keemiaravi, samas kui 58,5% olid saanud adjuvantset ja 1,4% neoadjuvantset hormoonravi ja 21% olid saanud eelnevalt hormoonravi kaugelearenenud rinnavähi raviks. Uuringus F2301 oli 21,2%-l patsientidest ainult luid haarav haigus ja 60,5%-l oli vistseraalne haigus.

Põhianalüüs

Uuringu esmane tulemusnäitaja saavutati põhianalüüsil, mis teostati pärast 361 progressioonivaba elulemuse juhtude täheldamist, põhinedes uurija hinnangul ja kasutades RECIST v1.1 kriteeriume täielikus analüüsikogumis (kõik randomiseeritud patsiendid, 3. november 2017 vaheandmed). Peamise progressioonivaba elulemuse analüüsi ajal oli jälgimise mediaanaeg 20,4 kuud.

Täielikus analüüsikogumis näitasid põhilised efektiivsuse tulemused progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist patsientidel, kes said Kisqalit pluss fulvestranti võrreldes patsientidega, kes said platseebot pluss fulvestranti (riskitiheduste suhe 0,593; 95% CI: 0,480...0,732, ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus $4,1 \times 10^{-7}$), haiguse progresseerumise või surma suhtelise riski hinnangulise 41%-lise vähenemisega Kisqali pluss fulvestrandi rühma kasuks.

Põhilisi efektiivsuse tulemusi kinnitas 40% patsientide juhuslikult valitud röntgenpiltide tsentraalne audit, mis põhines tsentraalsel sõltumatul radioloogilisel pimehindamisel (riskitiheduste suhe 0,492; 95% CI: 0,345...0,703).

Progressioonivaba elulemuse ajakohastatud kirjeldus valmis teise üldise elulemuse vaheanalüüsi ajal ning ajakohastatud progressioonivaba elulemuse tulemused kogu uuringupopulatsioonis ja alarühmades vastavalt eelnevale hormoonravile on kokku võetud tabelis 15 ja Kaplani-Meieri kõveral joonisel 8.

Tabel 15 MONALEESA-3 (F2301) – Uurija hinnangul põhineva ajakohastatud progressioonivaba elulemuse tulemused (3. juuni 2019 vaheandmed)

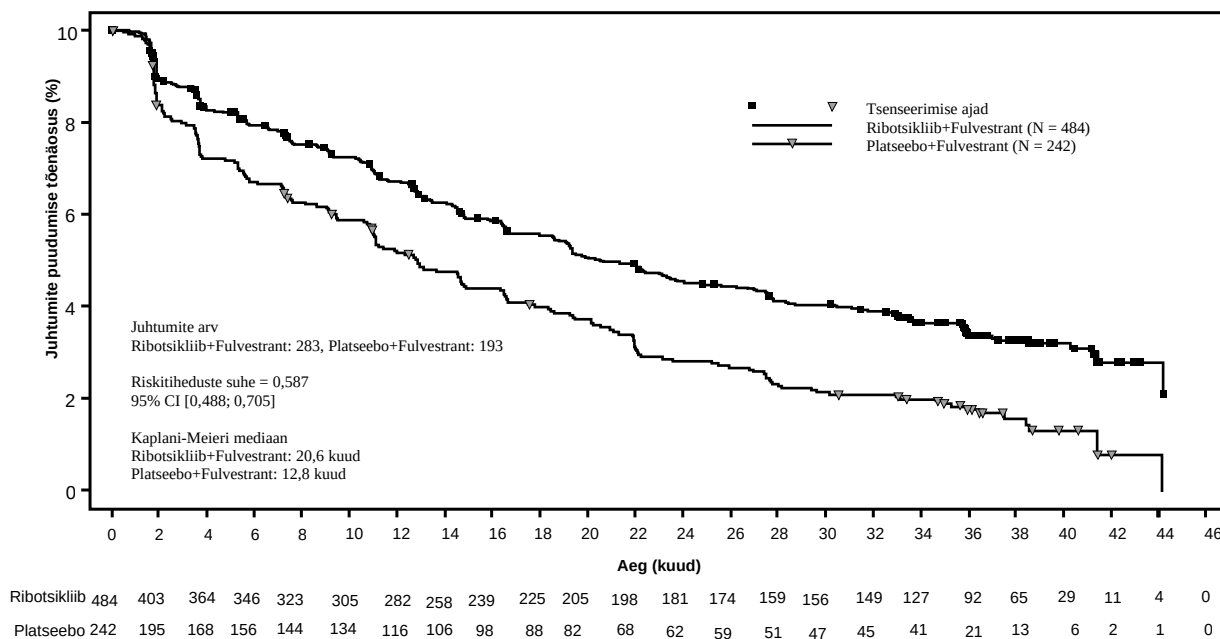
	Kisqali pluss fulvestrant N = 484	Platseebo pluss fulvestrant N = 242
Progressioonivaba elulemus kogu uuringupopulatsioonis		
Juhtude arv – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Esimese raviliini alarühm^a	Kisqali pluss fulvestrant n = 237	Platseebo pluss fulvestrant n = 128
Juhtude arv - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,546 (0,415...0,718)	
Teise raviliini või varajase retsidiiviga alarühm^b	Kisqali pluss fulvestrant n = 237	Platseebo pluss fulvestrant n = 109
Juhtude arv - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,571 (0,443; 0,737)	

CI = usaldusvahemik

^a kaugelearenenud rinnavähiga *de novo* patsiendid, kes ei olnud eelnevalt hormoonravi saanud ja patsiendid, kellel tekkis retsidiiv 12 kuud pärast (neo)adjuvantse hormoonravi lõpetamist

^b patsiendid, kellel tekkis retsidiiv adjuvantravi ajal või 12 kuu jooksul pärast (neo)adjuvantse hormoonravi lõpetamist, ja patsiendid, kelle haigus süvenes pärast ühe hormoonravi liini saamist kaugelearenenud haiguse raviks

Joonis 8 MONALEESA-3 (F2301) – Uurija hinnangul põhineva progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (täielik analüüsikogum) (3. juuni 2019 vaheandmed)



Üldise ravivastuse määra ja kliinilise kasu määra efektiivsuse tulemused vastavalt uurija hinnangule ja põhinedes RECIST v1.1, on toodud tabelis 16.

Tabel 16 MONALEESA-3 - Uurija hinnangul põhineva efektiivsuse tulemused (üldine ravivastuse määr, kliinilise kasu määr) (3. nov 2017 vaheandmed)

Analüüs	Kisqali pluss fulvestrant (%, 95% CI)	Platseebo pluss fulvestrant (%, 95% CI)
Täielik analüüsikogum	N = 484	N = 242
Üldine ravivastuse määr^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Kliinilise kasu määr^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Mõõdetava haigusega patsiendid	n = 379	n = 181
Üldine ravivastuse määr^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Kliinilise kasu määr^b	69,4 (64,8; 74,0).	59,7 (52,5; 66,8)
^a üldine ravivastuse määr = täieliku + osalise ravivastusega patsientide protsent ^b kliinilise kasu määr = patsientide protsent, kellel on täielik ravivastus + osaline ravivastus (+ stabiilne haigus või mittetäielik ravivastus/mitteprogresseeruv haigus ≥ 24 nädala jooksul)		

Kisqali pluss fulvestrandiga ravitud patsientide kindlaksmääratud alarühma analüüsil põhineva riskitiheduste suhted olid erinevate alarühmade, sealhulgas vanus, eelnev ravi (varajane või pikaajaline), eelnev adjuvantne/neoadjuvantne keemiaravi või hormoonravi, maksa ja/või kopsude haaratus ja ainult luid haarava metastaatilise haigusega patsientide alarühmade lõikes ühtlased.

Üldise elulemuse analüüs

Teises üldise elulemuse analüüsis vastas uuring oma teisesele tulemusnäitajale, näidates üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist.

Lõpliku üldise elulemuse analüüsi tulemused kogu uuringupopulatsioonis ja alarühmade analüüs on toodud tabelis 17 ja joonisel 9.

Tabel 17 MONALEESA-3 (F2301) – Efektiivsuse tulemused (üldine elulemus) (03. juuni 2019 vaheandmed)

	Kisqali pluss fulvestrant	Platseebo pluss fulvestrant
Kogu uuringupopulatsioon	N = 484	N = 242
Juhtumite arv - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Üldise elulemuse mediaan [kuud] (95% CI)	NE (NE; NE)	40 (37; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p-väärtus ^b	0,00455	
Esimese raviliini ravirühm	n = 237	n = 128
Juhtumite arv - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Teise raviliini või varajase retsidiiviga alarühm	n = 237	n = 109
Juhtumite arv - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

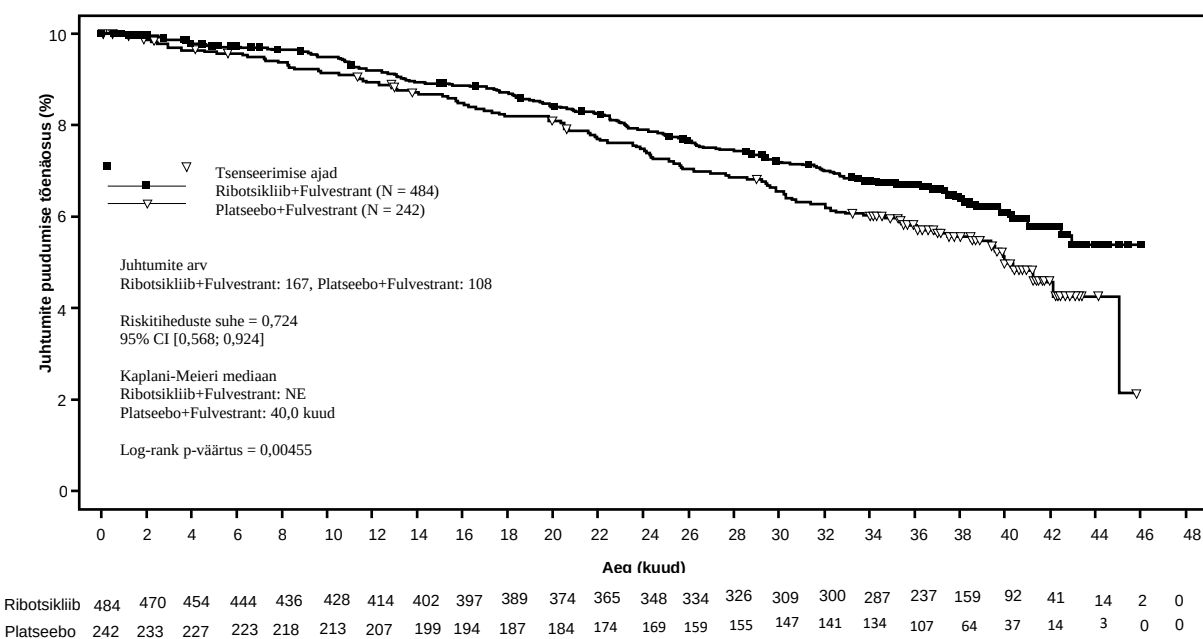
NE = mittehinnatav

^a Riskitiheduste suhe on saadud Coxi PH mudelist, mis on stratifitseeritud kopsu- ja/või maksametastaaside, eelneva hormoonravi järgi.

^b Ühepoolne p-väärtus on saadud logaritmilisest astaktestist, mis on stratifitseeritud kopsu- ja/või maksametastaaside, eelneva hormoonravi järgi vastavalt IRT-le. p-väärtus on ühepoolne ja võrreldud vastu läve 0,01129 vastavalt Lan-DeMets' (O'Brien-Fleming) määratlusele alfa-funktsiooniga üldisel olulisuse tasemel 0,025.

^c Riskitiheduste suhe põhineb mittestratifitseeritud Coxi mudelil.

Joonis 9 MONALEESA-3 (F2301) – Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (täielik analüüsikogum) (3. juuni 2019 vaheandmed)



Logaritmiline astaktest ja Coxi mudel on stratifitseeritud kopsu- ja/või maksametastaaside olemasolu, kauglearenenud haiguse eelneva keemiaravi ja hormoonravi kombinatsioonide järgi vastavalt IRT-le

Aega järgmisesse raviliini üleminekuni või surmani (PFS2) kulus Kisqali ravirühma kuulunud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühma patsientidega (riskitiheduste suhe 0,670 [95% CI: 0,542...0,830]) kogu uuringupopulatsioonis. PFS2 mediaan oli 39,8 kuud (95% CI: 32,5...NE) Kisqali ravirühmas ja 29,4 kuud (95% CI: 24,1...33,1) platseeborühmas.

Eakad patsiendid

Kõikidest patsientidest, kes said Kisqalit uuringutes MONALEESA-2 ja MONALEESA-3, oli arvestatav hulk patsiente ≥ 65 -aastased ja ≥ 75 -aastased (vt lõik 5.1). Üldisi erinevusi Kisqali ohutuses või tõhususes nende ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kolmes keskses uuringus (MONALEESA-2, MONALEESA-3 ja MONALEESA-7) said ravi ribotsikliibiga 510 (53,8%) normaalse neerufunktsiooniga patsienti, 341 (36%) kerge neerukahjustusega patsienti ja 97 (10,2%) mõõduka neerukahjustusega patsienti. Uuringusse ei kaasatud ühtegi raske neerukahjustusega patsienti. PFS tulemused olid sarnased kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said algannusena 600 mg ribotsikliibi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Ohutusprofiil oli neerukohortide vahel üldiselt sarnane (vt lõik 4.8).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Kisqaliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ribotsikliibi farmakokineetikat uuriti kauglearenenud vähiga patsientidel pärast suukaudsete 50...1200 mg ööpäevaste annuste manustamist. Terved uuritavad said suukaudseid üksikannuseid vahemikus 400...600 mg või korduvaid 400 mg ööpäevaseid annuseid (8 päeva).

Imendumine

Ribotsikliibi geomeetiline keskmine absoluutne biosaadavus pärast 600 mg ühekordset suukaudset annust oli tervetel isikutel 65,8%.

Ribotsikliibi suukaudse manustamise järgselt C_{max} -i saavutamiseks kulunud aeg (T_{max}) oli 1...4 tundi. Uuritud annusevahemikus (50...1200 mg) suurenes ribotsikliibi ekspositsioon (C_{max} ja AUC) veidi rohkem kui proportsionaalselt annusega. Pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist saavutati tasakaalukontsentratsiooni seisund üldjuhul pärast 8 päeva ja ribotsikliib kuhjus geomeetrilise keskmise akumulatsioonisuhtega 2,51 (vahemik: 0,97...6,40).

Toidu mõju

Võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga ei avaldanud ribotsikliibi õhukese polümeerikattega tablettide 600 mg üksikannuse suukaudne manustamine koos suure rasva- ja kalorisaldusega einega mõju ribotsikliibi imendumise kiirusele ega ulatusele.

Jaotumine

Ribotsikliibi seonduvus inimese plasmavalkudega *in vitro* oli ligikaudu 70% ja ei sõltunud kontsentratsioonist (10...10 000 ng/ml). Ribotsikliib jaotus võrdselt erütrotsüütide ja plasma vahel; keskmine *in vivo* sisalduse suhe veres/plasmas oli 1,04. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi näiline jaotusruumala (V_{ss}/F) 1090 l.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud näitasid, et inimestel elimineeritakse ribotsikliib peamiselt maksa metabolismi kaudu CYP3A4 vahendusel. Pärast [^{14}C] ribotsikliibi 600 mg üksikannuse suukaudset manustamist inimestele olid ribotsikliibi peamised metaboolsed rajad oksüdatsioon (dealküülimine,

C- ja/või N-oksügenatsioon, oksüdatsioon (-2H)) ja nende kombinatsioonid. Ribotsikliibi I faasi metaboliitide II faasi konjugaadid tekkisid N-atsetüülimise, sulfaatimise, tsüsteini konjugatsiooni, glükosüülimise ja glükuronisatsiooni teel. Ribotsikliib oli põhiline ringlev ravimiga seotud ühend plasmas. Põhilised tsirkuleerivad metaboliidid olid metaboliit M13 (CCI284, N-hüdroksüülimine), M4 (LEQ803, N-demetüülimine) ja M1 (sekundaarne glükuroniid). Ribotsikliibi kliiniline aktiivsus (farmakoloogiline ja ohutus) tulenes peamiselt lähteravimist, tsirkuleerivate metaboliitide roll oli ebaoluline.

Ribotsikliib metaboliseerus ulatuslikult, muutumatul kujul eritus 17,3% ja 12,1% annusest vastavalt rooja ja uriiniga. Metaboliit LEQ803 oli oluline metaboliit väljaheidetes ning moodustas ligikaudu 13,9% ja 3,74% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Nii roojas kui uriinis on väikestes kogustes ($\leq 2,78\%$ manustatud annusest) tuvastatud arvukalt muid metaboliite.

Eritumine

Kaugelearenenud vähiga patsientidel oli 600 mg manustamisel tasakaalukontsentratsiooni seisundis geomeetriline keskmine efektiivne poolväärtusaeg plasmas (põhinedes akumulatsioonisuhtel) 32,0 tundi (63% CV) ja geomeetriline keskmine näiline suukaudne kliirens (CL/F) 25,5 l/h (66% CV). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on ribotsikliibi ekspositsioon varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel eeldatavasti pisut väiksem kui sama annusega ravitavatel kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel. Uuringute lõikes jäi tervetel uuritavatel 600 mg manustamisel ribotsikliibi geomeetriline keskmine näiline terminaalne poolväärtusaeg plasmas ($T_{1/2}$) vahemikku 29,7...54,7 tundi ning geomeetriline keskmine CL/F vahemikku 39,9...77,5 l/h.

Ribotsikliib ja tema metaboliidid erituvad peamiselt roojaga ning vähesel määral neerude kaudu. Kuuel tervel meessoost uuritaval eritus pärast [^{14}C] ribotsikliibi suukaudse üksikannuse manustamist 91,7% kogu manustatud radioaktiivsest annusest 22 päeva jooksul; suurem osa ravimist eritus roojaga (69,1%) ja 22,6% annusest uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 50...1200 mg suurenes nii üksikannuse kui korduvate annuste manustamise järgselt ribotsikliibi ekspositsioon ($C_{\max}$ ja AUC) veidi rohkem kui proportsionaalselt annusega. See analüüs piirdub enamike annuse kohortide puhul väikeste valimi suurustega ning suurem osa andmetest on saadud 600 mg annuse kohordist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni mõju ribotsikliibi farmakokineetikale hinnati neerukahjustuse uuringus, mis hõlmas 14 normaalse neerufunktsiooniga tervet isikut (absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus [aGRF] ≥ 90 ml/min), 8 kerge neerukahjustusega isikut (aGFR $60...< 90$ ml/min), 6 mõõduka neerukahjustusega isikut (aGFR $30...< 60$ ml/min), 7 raske neerukahjustusega isikut (aGFR $15...< 30$ ml/min) ja 3 lõppstaadiumis neeruhaigusega isikut (aGFR < 15 ml/min), kes said ühekordselt 400 mg ribotsikliibi.

AUC_{inf} suurenes 1,6 korda, 1,9 korda ja 2,7 korda ning $C_{\max}$ suurenes 1,8 korda, 1,8 korda ja 2,3 korda vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes ekspositsiooniga normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Kuna ribotsikliibi efektiivsuse ja ohutuse uuringud hõlmasid suurt osa kerge neerukahjustusega patsiente (vt lõik 5.1), võrreldi mõõduka või raske neerukahjustusega isikute andmeid neerukahjustuse uuringus ühtlasi normaalse neerufunktsiooni ja kerge neerukahjustusega isikute koondandmetega. Võrreldes normaalse neerufunktsiooni ja kerge neerukahjustusega isikute koondandmetega, suurenes AUC_{inf} mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel vastavalt 1,6 korda ja 2,2 korda ning $C_{\max}$ suurenes 1,5 korda ja 1,9 korda. Erinevuskordajat ei arvutatud lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel patsientide väikese arvu tõttu, kuid tulemused viitavad sarnasele või mõnevõrra suuremale ribotsikliibi ekspositsioonile võrreldes raske neerukahjustusega patsientidega.

Neerufunktsiooni mõju ribotsikliibi farmakokineetikale hinnati ka kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel efektiivsuse ja ohutuse uuringutes, kus patsiendid said algannuse 600 mg (vt lõik 5.1). Farmakokineetika andmete alarühma analüüs kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientide uuringus, kus 600 mg ribotsikliibi manustati kas üksik- või korduvannusena, näitas et ribotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} oli kerge ($n = 57$) või mõõduka ($n = 14$) neerukahjustusega patsientidel võrreldav normaalse neerufunktsiooniga patsientide ($n = 86$) AUC_{inf} ja C_{max} , viidates sellele, et kerge või mõõdukas neerukahjustus ei oma kliiniliselt olulist mõju ribotsikliibi ekspositsioonile.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega mittevähihaigetel läbi viidud farmakokineetilise uuringu põhjal puudus kergel maksakahjustusel mõju ribotsikliibi ekspositsioonile (vt lõik 4.2). Mõõduka (geomeetriline keskmine suhe [GMR]: 1,44 C_{max} ; 1,28 AUC_{inf} puhul) ja raske (GMR: 1,32 C_{max} ; 1,29 AUC_{inf} puhul) maksakahjustusega patsientidel suurenes ribotsikliibi keskmine ekspositsioon vähem kui 2 korda (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 160 normaalse maksafunktsiooniga kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsienti ja 47 kerge maksakahjustusega patsienti, ei olnud kergel maksakahjustusel mõju ribotsikliibi ekspositsioonile, mis toetab veelgi spetsiaalses maksakahjustuse uuringus täheldatud leide. Ribotsikliibi pole uuritud mõõduka või raske maksakahjustusega rinnavähiga patsientidel.

Vanuse, kehakaalu, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanusel, kehakaalul või sool puudub kliiniliselt oluline mõju ribotsikliibi süsteemsele ekspositsioonile, mille tõttu oleks vaja annust kohandada. Rassist tingitud farmakokineetika erinevuste kohta järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

In vitro koostoimete andmed

Ribotsikliibi toime tsütokroom P450 ensüümidele

In vitro on ribotsikliib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2E1 ja CYP3A4/5 pöörduv inhibiitor ning CYP3A4/5 ajast sõltuv inhibiitor. *In vitro* hindamised näitasid, et ribotsikliib ei inhibeeri kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 aktiivsust. Ribotsikliib ei põhjusta CYP1A2, CYP2C9 ja CYP2D6 ajast sõltuvat inhibeermist.

In vitro andmed näitavad, et ribotsikliibil puudub potentsiaal indutseerida UGT ensüüme või CYP ensüüme CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, PXR-i kaudu. Seetõttu puudub Kiskalil tõenäoliselt toime nende ensüümide substraatidele. *In vitro* andmed ei ole piisavad, et välistada võimalikku ribotsikliibi indutseerivat toimet CYP2B6-le CAR-i kaudu.

Transporterite toime ribotsikliibile

In vitro on ribotsikliib P-gp substraat, aga massitasakaalu andmete põhjal P-gp või BCRP inhibeermine ei mõjuta terapeutiliste annuste puhul tõenäoliselt ribotsikliibi ekspositsiooni. Ribotsikliib ei ole maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1, OATP1B3 ja OCT-1 substraat *in vitro*.

Ribotsikliibi toime transporteritele

In vitro hindamised näitasid, et ribotsikliibil on ravimite transporterite P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 ja BSEP-i aktiivsust inhibeerv potentsiaal. Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeerinud ribotsikliib OAT1, OAT3 ega MRP2 *in vitro*.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus

In vivo kardiaalse ohutuse uuringud koertel näitasid annuse ja kontsentratsiooniga seotud QTc-intervalli pikenemist ekspositsiooni väärtuse juures, mida on patsientidel oodata soovitusliku 600 mg annuse manustamise järgselt. Kõrgemate ekspositsiooni väärtuste puhul (ligikaudu 5-kordne oodatav kliiniline C_{max}) võib ravim esile kutsuda ka enneaegsete ventrikulaarsete kontraktsioonide esinemise.

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringud (raviskeem: 3 nädalat ravi/1 ravivaba nädal), mis rottidel kestsid kuni 27 nädalat ja koertel kuni 39 nädalat, näitasid, et ribotsikliibi toksilisuse esmane sihtorgan on maks ja sapiteed (proliferatiivsed muutused, kolestaas, liiva meenutavad kivid sapipõies ja sapi paksenemine). Sihtorganid, mida seostati ribotsikliibi farmakoloogilise toimega korduvtoksilisuse uuringutes, on luuüdi (hüpotsellulaarsus), lümfisüsteem (lümfoidkoe atroofia), soole limaskest (atroofia), nahk (atroofia), luud (vähenenud luu moodustumine), neerud (neerutorukeste epiteelirakkude samaaegne degeneratsioon ja regeneratsioon) ning munandid (atroofia). Peale atroofiliste muutuste munandites, mille puhul ilmnas pöördumise tendents, olid kõik teised muutused pärast 4-nädalast ravivaba perioodi täielikult pöörduvad. Toksilisuse uuringutes loomadel esinenud ribotsikliibi ekspositsioon oli üldjuhul väiksem või võrdne väärtustega, mida täheldatakse korduva 600 mg ööpäevaseid annuseid saavatel patsientidel (AUC põhjal).

Reproduktsioonitoksilisus/fertiilsus

Ribotsikliibi kasutamisel ilmnas fetotoksilisus ja teratogeensus annuste puhul, mis ei olnud rottidel või küülikutel emasloomale toksilised. Sünnieelse ekspositsiooni järgselt täheldati rottidel implantatsioonijärgsete kadude ja loote vähenenud kehakaalu juhtude tõusnud esinemissagedust ja ribotsikliib oli küülikutele teratogeenne plasmakontsentratsioonides, mis olid vastavalt madalamad või 1,5-kordsed, võrreldes AUC põhjal plasmakontsentratsiooniga inimestel kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi kõrgeima soovitatava annuse 600 mg ööpäevas juures.

Rottidel täheldati loote kehakaalu vähenemist koos kaasnevate skeleti muutustega, mis loeti mööduvateks ja/või seotuks madalama lootekaaluga. Küülikutel täheldati ebasoodsat toimet embrüo/loote arengule, mida näitas loote vääraarengute (väliste, siseelundite ja skeleti arenguhäirete) ning loote madalama kehakaalu esinemissageduse suurenemine. Need leiud hõlmasid kahanenud/väikseid kopsusagariid ja lisaveresoont aordikaarel ning diafragmaalsonga, puuduvad lisasagarat või (osaliselt) liitunud kopsusagariid ja kahanenud/väikest kopsu lisasagarat (30 ja 60 mg/kg), lisa/rudimentaarseid kolmeteistkümnendat roiet ja moondunud keeleluud ning põidlalülid väiksemat arvu. Puudusid tõendid embrüo/loote suremuse kohta.

Emastel rottidel läbi viidud fertiilsuse uuringutes ei mõjutanud ribotsikliib reproduktsiooni, fertiilsust ega varast embrüo arengut üheski annuses kuni 300 mg/kg/ööpäevas (plasmakontsentratsioon, mis on tõenäoliselt madalam või võrdne kliinilise plasmakontsentratsiooniga, mis AUC põhjal saavutatakse kõrgeima soovitatava annusega 600 mg ööpäevas).

Ribotsikliibi pole hinnatud isaste rottide fertiilsuse uuringutes. Kuid rottide ja koerte toksilisuse uuringutes teatati munandite atroofilistest muutustest kontsentratsioonide juures, mis olid AUC põhjal väiksemad või võrdsed plasmakontsentratsioonidega inimestel kõrgeima soovitatava annusega 600 mg ööpäevas. Need toimed võivad olla seotud otsese antiproliferatiivse toimega munandite idurakkudele, mille tagajärjel tekib seemnetorukeste atroofia.

Ribotsikliib ja selle metaboliidid erituvad kergesti rottide piima. Ribotsikliibi ekspositsioon oli piimas suurem kui plasmas.

Genotoksilisus

Genotoksilisuse uuringud bakteriaalsetes *in vitro* süsteemides ning imetajate *in vitro* ja *in vivo* süsteemides metaboolse aktivatsiooniga või ilma ei näidanud ribotsikliibi genotoksilist toimet.

Kartsinogenees

Ribotsikliibi kartsinogeensust hinnati 2-aastases uuringus rottidel.

Ribotsikliibi suukaudne manustamine 2 aastat suurendas emaste rottide emakas/emakakaelas endomeetriumi epiteelkasvajate ning nääre- ja lamerakkude hüperplaasia esinemissagedust annuses ≥ 300 mg/kg/ööpäevas; samuti suurenes isaste rottide kilpnäärmes folliikulikasvajate esinemissagedus annuses 50 mg/kg/ööpäevas. Keskmine ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni seisundis (AUC_{0-24h}) emastel ja isastel rottidel, kellel täheldati neoplastilisi muutusi, oli vastavalt 1,2 ja 1,4 korda sellest, mis saavutati soovituslikku annust 600 mg/ööpäevas saanud patsientidel. Keskmine ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni seisundis (AUC_{0-24h}) emastel ja isastel rottidel, kellel täheldati neoplastilisi muutusi, oli vastavalt 2,2 ja 2,5 korda sellest, mis saavutati 400 mg/ööpäevas saanud patsientidel.

Täiendavad mitteneoplastilised proliferatiivsed muutused hõlmasid suurenenud maksa muutunud fookusi (*foci*) (basofiilsed ja selged rakud) ja munandi interstitsiaalse (Leydigi) raku hüperplaasiat isastel rottidel annustes vastavalt ≥ 5 mg/kg/ööpäevas ja 50 mg/kg/ööpäevas.

Toimemehhanism kilpnäärme leidude osas isastel rottidel hõlmab tõenäoliselt närilis-spetsiifilist mikrosomaalse ensüümi induktsiooni maksas, mida peetakse inimeste puhul ebaoluliseks. Toimed emakale/emakakaelale ja munandi interstitsiaalsetele (Leydigi) rakkudele on seotud pikenenud hüpoprolaktineemiaga sekundaarselt laktotroofse rakutalituse CDK4 inhibitsioonile käbinäärmes, mõjutades hüpotalamuse-hüpofüüsi-sugunäärmete telge.

Iga võimalikku östrogeeni/progesterooni määra tõusu inimestel selle toimemehhanismiga on võimalik kompenseerida samaaegse östrogeenivastase ravi inhibeeriva toimega östrogeeni sünteesile, kuna inimestel on KISQALI näidustatud kombinatsioonis östrogeeni-langetavate ainetega.

Võttes arvesse näriliste ja inimeste olulisi erinevusi prolaktiini sünteesi ja rolli osas, ei ole sellel toimemehhanismil eeldatavasti inimestele tagajärgi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon tüüp A
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Sojaletsitiin (E322)
Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Ksantaankummi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Apteek: hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 10 kuud.

Patsient: hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 2 kuud. Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE (polüvinüülkloriid/polüklorotrifluoroetüleen) või PA/Al/PVC (polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid) blistrid, mis sisaldavad 14 või 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Üksikpakendid sisaldavad 21, 42 või 63 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid sisaldavad 63 (3 pakendit, igas 21), 126 (3 pakendit, igas 42) või 189 (3 pakendit, igas 63) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1221/001-012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügihoajärgsed kohustused**

Müügiho hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
1. Müügiho saamise järgne efektiivsusuuring: Kiskali kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga efektiivsuse ja ohutuse edasiseks hindamiseks hormoonretseptor-positiivse (HR+), inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-negatiivse (HER2-) varajases staadiumis rinnavähi, millel on kõrge retsidiveerumise risk, adjuvantravis peab müügiho hoidja esitama uuringu NATALEE 5-aastase järelkontrolli perioodi andmed invasiivse haiguseta elulemuse (iDFS) ja üldise elulemuse (OS) kohta.	Juuni 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisqali 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ribociclibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ribotsikliibsuktsinaati koguses, mis vastab 200 mg ribotsikliibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
63 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Pange kirja nädalapäevad alates 1. ravipäevast. Märkige ära ring iga võetud tableti kohta.

Võtke annus üks kord ööpäevas 3 nädala jooksul, millele järgneb 1-nädalane paus.

Sel nädalal Kisqalit ei võeta.

Päev

Nädal

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Apteek: hoida külmkapis kuni 10 kuud.

Patsient: hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 2 kuud. Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1221/001	21 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/002	21 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/003	42 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/004	42 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/005	63 õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/006	63 õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kisqali 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisqali 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ribociclibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ribotsikliibsuktsinaati koguses, mis vastab 200 mg ribotsikliibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 63 (3 pakendit, igas 21) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 126 (3 pakendit, igas 42) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 189 (3 pakendit, igas 63) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Apteek: hoida külmkapis kuni 10 kuud.

Patsient: hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 2 kuud. Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kisqali 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisqali 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ribociclibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ribotsikliibsuktsinaati koguses, mis vastab 200 mg ribotsikliibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.
42 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.
63 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Pange kirja nädalapäevad alates 1. ravipäevast. Märkige ära ring iga võetud tableti kohta.

Võtke annus üks kord ööpäevas 3 nädala jooksul, millele järgneb 1-nädalane paus.

Sel nädalal Kisqalit ei võeta.

Päev

Nädal

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Apteek: hoida külmkapis kuni 10 kuud.

Patsient: hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 2 kuud. Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) õhukese polümeerikattega tabletti (PCTFE/PVC blistrites)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) õhukese polümeerikattega tabletti (PA/Al/PVC blistrites)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kisqali 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisqali 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ribociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kisqali 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid ribotsikliib (*ribociclibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kisqali ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kisqali võtmist
3. Kuidas Kisqalit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kisqalit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kisqali ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Kisqali

Kisqali sisaldab toimeainena ribotsikliibi, mis kuulub tsükliinsõltuva kinaasi 4 ja 6 inhibiitoriteks nimetatud ravimite rühma.

Milleks Kisqalit kasutatakse

Kisqalit kasutatakse patsientidel, kellel esinevat rinnavähki nimetatakse hormoonretseptor-positiivseks ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor (HER2) negatiivseks rinnavähiks, mis:

- paikneb rinnas või võib olla levinud rinnapiirkonna lümfisõlmedesse, ilma et oleks tuvastatav selle levik teistesse kehaosadesse, on kirurgiliselt eemaldatud ja millel on teatud omadused, mis suurendavad vähi taastekke riski. Seda kasutatakse kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga, mida kasutatakse vähivastases hormoonravis (varajases staadiumis rinnavähk). Naisi, kes ei ole veel menopausis, ja mehi ravitakse ka ravimiga, mida nimetatakse luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonistiks, mis blokeerib teatud hormoonide tootmist;
- on kas paiksest kaugelearenenud või metastaatiline. See tähendab, et vähk on kasvanud mujale rinnakoesse ja levinud rinna lümfisõlmedesse (paikselt kaugelearenenud) või on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline). Kisqalit kasutatakse kombinatsioonis aromataasi inhibiitori või fulvestrandiga, mida kasutatakse vähivastases hormoonravis. Naisi, kes ei ole veel menopausis, ravitakse ka ravimiga, mida nimetatakse luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni agonistiks, mis blokeerib teatud hormoonide tootmist.

Kuidas Kisqali toimib

Kisqali peatab tsükliinsõltuva kinaasi 4 ja 6 valkude poolt edastatavad kasvusignaalid ning seeläbi peatab vähirakkude kasvu ja leviku. Varajases staadiumis rinnavähi puhul võib see ära hoida vähi taastekke pärast operatsiooni (operatsioonile järgnevat ravi nimetatakse adjuvantraviks). Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi korral võib see edasi lükata vähi progresseerumist.

Kui teil on küsimusi Kisqali toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

2. Mida on vaja teada enne Kisqali võtmist

Järgige hoolikalt kõiki arstilt saadud juhiseid. Need võivad erineda käesolevas infolehes toodud üldisest teabest.

Kisqalit ei tohi võtta

- kui olete ribotsikliibi, maapähkli, soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kisqali võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta enne Kisqali võtmist, teavitage sellest oma arsti või apteekrit:

- kui teil on infektsioonidest tingitud palavik, kurguvalu või suuhaavandid (vere valgeliblede arvu vähenemise nähud);
- kui teil on probleeme maksaga või olete eelnevalt põdenud mõnda maksahaigust;
- kui teil on või on olnud südame häireid või südame rütmihäireid, nagu ebakorrapärane südametegevus, sealhulgas pika QT sündroom (QT-intervalli pikenemine) või madal kaaliumi, magneesiumi, kaltsiumi või fosfori sisaldus veres.

Kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta ravi ajal Kisqaliga, teavitage sellest oma arsti või apteekrit:

- kui teil on mõni järgnevatest sümptomitest: lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha mahakoorumine, kõrge palavik, külmetusesarnased sümptomid ja suurenenud lümfisõlmed (võimalikud raske nahareaktsiooni nähud). Raske nahareaktsiooni esinemise korral palub arst teil ravi Kisqaliga kohe katkestada.
- Hingamisraskused, kõha või õhupuudus (võimalikud kopsu- või hingamisprobleemide nähud). Vajadusel võib arst ravi katkestada või Kisqali annust vähendada või otsustada, et lõpetab ravi Kisqaliga alaliselt.

Jälgimine ravi ajal Kisqaliga

Teile tehakse regulaarselt vereanalüüse enne ravi alustamist Kisqaliga ja ravi ajal, et kontrollida teie maksafunktsiooni ning vererakkude (vere valgeliblede, punaliblede ja vereliistakute) arvu ja elektrolüütide (veresoolade, sealhulgas kaaliumi, kaltsiumi, magneesiumi ja fosfaadi) sisaldust teie organismis. Südametegevuse jälgimiseks tehakse elektrokardiogramm (EKG) enne ravi alustamist Kisqaliga ja ravi ajal. Ravi ajal Kisqaliga tehakse vajadusel täiendavaid neerufunktsiooni uuringuid. Vajadusel võib arst Kisqali annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada, et maks, neerud, vererakkude arv, elektrolüütide sisaldus või südametegevus saaksid taastuda. Arst võib ka otsustada, et lõpetab ravi Kisqaliga alaliselt.

Lapsed ja noorukid

Kisqalit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Kisqali

Enne Kisqali võtmist teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud retseptiravimeid ja ilma retseptita ostetud ravimeid, taimseid ravimeid või toidulisandeid, sest need võivad mõjutada Kisqali toimet. Teavitage alati oma arsti kui teile määratakse uus ravim pärast seda, kui olete alustanud ravi Kisqaliga.

Eriti kehtib see järgmiste ravimite kohta:

- tamoksifeen, teine ravim rinnavähi ravimiseks;
- teatud seennakkuste ravimid, näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool või posakonasool;
- teatud ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDSi raviks, näiteks ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, telapreviir ja efavirens;

- teatud krambilravimid (epilepsiaravimid), näiteks karbamasepiin ja fenütoiin;
- liht-naistepuna (nimetatakse ka *Hypericum perforatum*) – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja muude seisundite raviks;
- teatud ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete või kõrgvererõhu raviks, näiteks amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin, sotalool ja verapamiil;
- malaariaravimid, näiteks klorokviin;
- antibiootikumid, näiteks klaritromütsiin, telitromütsiin, moksifloksatsiin, rifampitsiin, tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin ja asitromütsiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse rahustava toime saavutamiseks või anesteesiaks, näiteks midasolaam;
- teatud psühhoosiravimid, näiteks haloperidool;
- stenokardia ravimid, näiteks bepridiil;
- metadoon, mida kasutatakse valu või opioidsõltuvuse raviks;
- ravimid nagu veenisiseselt manustatav ondansetron, mida kasutatakse keemiaravist (vähiravimitest) tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks.

Kisqali võib suurendada või vähendada teatud teiste ravimite sisaldust teie veres. Eriti kehtib see järgmiste ravimite kohta:

- ravimid, mida kasutatakse eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite raviks, näiteks alfososiin;
- tamoksifeen, teine ravim rinnavähi ravimiseks;
- südame rütmihäirete ravimid, näiteks amiodaroon ja kinidiin;
- psühhoosiravimid, näiteks pimosiid või kvetiapiin;
- vererasvade sisaldust vähendavad ravimid, näiteks simvastatiin või lovastatiin, pitavastatiin, pravastatiin või rosuvastatiin;
- ravimid, mida kasutatakse suurenenud vere glükoosisisalduse (nt suhkurtõbi) raviks, näiteks metformiin;
- ravimid, mida kasutatakse südamehäirete raviks, näiteks digoksiin;
- ravimid, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja erektsioonihäirete raviks, näiteks sildenafil;
- ravimid, mida kasutatakse madala vererõhu või migreeni raviks, näiteks ergotamiin või dihidroergotamiin;
- mõned ravimid, mida kasutatakse epilepsiahoogude raviks või rahustava toime saavutamiseks või anesteesiaks, näiteks midasolaam;
- unehäirete ravimid, näiteks triasolaam;
- valuvaigistid nagu alfentaniil ja fentanüül;
- ravimid, mida kasutatakse seedetrakti häirete raviks, näiteks tsisapriid;
- ravimid, mida kasutatakse siiratud elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks, näiteks takroliimus, siroliimus ja tsüklosporiin (kasutatakse ka reumatoidartriidi ja psoriaasi korral esineva põletiku raviks);
- everoliimus, mida kasutatakse erinevate vähivormide ja tuberoosse skleroosi korral (kasutatakse ka siiratud elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks).

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub ülalloetletud ravimite hulka.

Kisqali koos toidu ja joogiga

Ravi ajal Kisqaliga **ei tohi süüa greipi, greipi sisaldavaid toite ega juua greipi sisaldavaid mahlu**. See võib muuta Kisqali töötlemist organismis ja suurendada selle sisaldust vereringes.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Teie arst arutab teiega Kisqali raseduse ajal võtmisega seotud riske.

Rasedus ja rasestumisvõimelised naised

Kisqalit ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna see võib kahjustada teie sündimata last. Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate enne Kisqaliga ravi alustamist tegema rasedustesti, mille vastus peab olema negatiivne. Peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt kontratseptsiooni topeltbarjääri nagu kondoom ja diafragma) Kisqali võtmise ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast viimase annuse võtmist. Küsige oma arstilt nõu tõhusate rasestumisvastaste vahendite valikute kohta.

Imetamine

Te ei tohi rinnaga toita Kisqali võtmise ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast viimase annuse võtmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi Kisqaliga võib põhjustada väsimust, pearinglust või -pööratust. Seetõttu peate ravi ajal Kisqaliga olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

Kisqali sisaldab sojaletsitiini

Kui te olete allergiline maapähklitele või sojale, ärge seda ravimit kasutage.

3. Kuidas Kisqalit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Arst, apteeker või meditsiiniõde ütleb teile täpselt, kui palju tablette peate võtma ja millistel päevadel neid võtta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ärge muutke Kisqali annust ega manustamiskeemi ilma arstiga nõu pidamata.

Ärge ületage arsti poolt määratud soovitatavat annust.

Kui palju Kisqalit võtta

	Kisqali soovitatav algannus	Tablettide arv
Varajases staadiumis rinnavähk	400 mg üks kord ööpäevas	kaks 200 mg tabletti
Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk	600 mg üks kord ööpäevas	kolm 200 mg tabletti
Ravitsükkel kestab 28 päeva. Võtke Kisqalit üks kord ööpäevas ainult 28 päevase tsükli 1...21. päeval. Te ei tohi Kisqalit võtta tsükli 22. päevast kuni 28. päevani.		

- Kisqali välispakendil on „kalender“, mis aitab Kisqali võtmise üle järke pidada, märkides linnukesega ära ringi iga 28-päevase tsükli jooksul võetud tableti kohta.
- Arst ütleb teile täpselt, kui palju Kisqali tablette peate võtma; teatud olukordades (nt maksa- või neeruprobleemide korral) võib arst juhendada, et võtaksite Kisqalit väiksemas annuses.

Väga tähtis on järgida arsti juhiseid. Teatud kõrvaltoimete tekkimisel võib arst paluda, et võtaksite Kisqalit väiksemas annuses, katkestaksite ravi või lõpetaksite selle alaliselt.

Millal tuleb Kisqalit võtta

Võtke Kisqalit üks kord ööpäevas iga päev samal kellaajal, eelistatavalt hommikul. See aitab ravimi võtmist meeles pidada ja märgata võimalikke kõrvaltoimeid, et saaksite kiiresti arstiga ühendust võtta.

Kuidas Kisqalit võtta

Kisqali tabletid tuleb neelata tervelt (tablette ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada). Ärge võtke tabletti, mis on katki, mõranenud või muul viisil kahjustatud.

Kisqali koos toidu ja joogiga

Kisqalit tuleb võtta üks kord ööpäevas iga päev samal kellaajal, eelistatavalt hommikul. Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui kaua tuleb Kisqalit võtta

Võtke Kisqalit üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1...21. päeval. Jätkake ravi Kisqaliga senikaua, kui arst soovib.

Varajases staadiumis rinnavähi puhul on soovitatav maksimaalne ravi kestus 3 aastat.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi puhul on ravi pikaajaline. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et hinnata, kas ravil on soovitud toime.

Kui te võtate Kisqalit rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette või keegi teine võtab teie ravimit, võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust arsti või haiglaga. Näidake neile Kisqali pakendit. Võite vajada ravi.

Kui te unustate Kisqali annuse võtmata

Kui te oksendate pärast annuse võtmist või unustate annuse võtmata, ärge unustatud annust sel päeval võtke. Võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Selle asemel oodake, kuni on käes järgmise planeeritud annuse võtmise aeg ja võtke sisse tavaline annus.

Kui te lõpetate Kisqali võtmise

Kui te arvate, et teie annus on liiga suur või väike, võtke ühendust oma arstiga. Ärge lõpetage Kisqali võtmist enne, kui arst seda soovib. Kisqaliga ravi lõpetamise järgselt võib teie vähk edasi areneneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Lugege see lõik hoolikalt läbi. Esmalt on esitatud kõrvaltoimed, mis võivad olla tõsised (**„Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised“**), seejärel kõik muud kõrvaltoimed (**„Muud võimalikud kõrvaltoimed“**) sageduse kahanevas järjekorras.

Varajases staadiumis rinnavähk

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Arst võib teie annust vähendada, ravi Kisqaliga katkestada või alaliselt lõpetada. Kui teil tekib ravi ajal Kisqaliga mõni järgmistest sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti:

- palavik, higistamine või külmavärinad, köha, gripilaadsed sümptomid, kehakaalu langus, õhupuudus, verine röga, haavandid kehal, kuumavad või valulikud kohad kehal, kõhulahtisus või kõhuvalu, tugev väsimustunne (nakkuse nähud või sümptomid). *Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);*
- palavik, külmavärinad, nõrkus ja sagedad nakkused, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kurguvalu või suuhaavandid. Need võivad olla vere valgeliblede vähesuse nähud (*väga sage, võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st*) või teatud tüüpi valgeliblede ehk lümfotsüütide vähesuse nähud (*sage, võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st*);
- vereanalüüsi ebanormaalsed tulemused maksatervise näitajate osas (kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides). *Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)*
- iseeneslik verejooks või verevalumid (vereliistakute vähesuse nähud). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- vere kaaliumisisalduse vähenemine, mis võib põhjustada südamerütmi häireid. *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- valu või ebamugavustunne rindkeres, südame löögisageduse muutused (kiire või aeglane), südamepekslemine, minestustunne, minestamine, pearinglus, huulte värvumine sinakaks, õhupuudus, alajäsemete või naha paistetused (tursed) (need võivad olla südameprobleemide nähud). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*

- väsimus, nahakollasus ja -sügelus või silmavalgete kollasus, iiveldus või oksendamine, isutus, valu paremal pool ülakõhus, tume või pruuni värvi uriin, tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid (need võivad olla maksaprobleemide nähud). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- kopsude põletik, mis võib põhjustada kuiva köha, rindkere valu, palavikku, õhupuudust ja hingamisraskusi (need võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi nähud, mis raskel kujul võib olla eluohtlik). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- kurguvalu või suuhaavandid koos ühekordse palavikuga vähemalt 38,3 °C või palavik üle 38 °C, mis kestab kauem kui üks tund ja/või millega kaasneb infektsioon (febriilne neutropeen). *Aegajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st).*

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsiseks, teatage sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- valulik kurk, nohu, palavik (hingamisteede infektsiooni nähud);
- valulik või sagenenud urineerimine (kuseteede infektsiooni nähud);
- iiveldus;
- peavalu;
- väsimus;
- astenia (nõrkus);
- alopeetsia (juuste väljalangemine või hõrenemine);
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- köha;
- kõhuvalu;
- püreksia (palavik).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- lööve;
- pearinglus või minestustunne;
- väsimus, kahvatu nahk (vere punaliblede arvu vähenemise – aneemia – võimalikud nähud);
- oksendamine;
- kihelus (sügelus);
- perifeersed tursed (labakäte, pahklude piirkonna või labajalgade paistetus);
- düspnoe (hingeldus, hingamisraskus);
- stomatiit (suuhaavandid koos igemepõletikuga);
- orofarüingeaalne valu (kurgu valulikkus);
- vere kaltsiumisisalduse vähenemine, mis võib mõnikord põhjustada krampe;
- söögiisu vähenemine;
- kõrvalekaldeid neerufunktsiooni hindavates vereanalüüsides (kõrge kreatiniinisaldus veres).

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Arst võib teie annust vähendada, ravi Kisqaliga katkestada või alaliselt lõpetada. Kui teil tekib ravi ajal Kisqaliga mõni järgmistest sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile:

- palavik, higistamine või külmavärinad, köha, külmetushaigusele sarnased sümptomid, kehakaalu langus, õhupuudus, veri rögas, haavandid kehal, soojad või valulikud piirkonnad kehal, kõhulahtisus või kõhuvali, või suur väsimus (infektsiooni nähud või sümptomid). *Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);*
- palavik, külmavärinad, nõrkus ja sagedad infektsioonid, mille sümptomiteks on kurguvalu või suuhaavandid (vere valgeliblede tüüpide, leukotsüütide või lümfotsüütide arvu vähenemise nähud). *Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);*

- häired vereanalüüside tulemustes, mis annavad teavet maksa tervisliku seisundi kohta (maksatalitluse häirete testid). *Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st);*
- iseeneslikult tekkivad veritsused või verevalumid (vereliistakute arvu vähenemise nähud). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- valulik kurk või suuhaavandid ühe palavikujuhuga temperatuuril vähemalt 38,3 °C või üle ühe tunni kestev palavik üle 38 °C ja/või kaasuv infektsioon (febriilne neutropeenia). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- väsimus, sügelev kollane nahk või silmavalgete kollasus, iiveldus või oksendamine, isutus, valu paremal pool ülakõhus, tume või pruun uriin või tavalisest kergemini tekkivad verejooksud või verevalumid (need võivad olla maksaprobleemide nähud). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- vere kaaliumisisalduse vähenemine, mis võib põhjustada südamerütmi häireid. *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- valu või ebamugavustunne rindkeres, südametegevuse muutused (kiirenemine või aeglustumine), südamepekslemine, peapööritus, minestus, pearinglus, huulte värvumine sinakaks, hingeldus, alajäsemete või naha paistetus (turse) (need võivad olla südameprobleemide nähud). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- kopsupõletik, mis võib põhjustada kuiva köha, valu rindkeres, palavikku, hingeldust ja hingamisraskusi (need võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi tunnused, mis rasketel juhtudel võivad eluohtlikud olla). *Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st);*
- raske infektsioon kiirenenud südamerütmiga, õhupuudus või hingeldus, palavik ja külmavärinad (need võivad olla sepsise tunnused- see on infektsioon vereringes, mis võib olla eluohtlik). *Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st);*
- raske nahareaktsioon, mis võib koosneda mõnest järgnevast sümptomist: lööve, punetav nahk, villide teke huultel, silmades või suus, naha mahakoorumine, kõrge palavik, külmetusesarnased sümptomid, suurenenud lümfisõlmed (toksiline epidermaalne nekrolüüs [TEN]).
Esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud muud võimalikud kõrvaltoimed. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- väsimus, kahvatu nahk (punaverelibleda arvu vähenemise – aneemia – võimalikud nähud);
- valulik kurk, nohu, palavik (hingamisteede infektsiooni nähud);
- valulik või sagenenud urineerimine (kuseteede infektsiooni nähud);
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- pearinglus või –pööritus;
- düspnoe (hingeldus, hingamisraskus);
- köha;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhukinnisus;
- kõhuvalu;
- stomatiit (suuhaavandid koos igemepõletikuga);
- düspepsia (maoärritus, seedehäired, kõrvetised);
- alopeetsia (juuste väljalangemine või hõrenemine);
- lööve;
- sügelus;
- seljavalu;
- kurnatus (väsimus);
- perifeersed tursed (labakäte, pahklude piirkonna või labajalgade paistetus);
- pürekia (palavik);

- jõuetus (nõrkus).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (gastroenteriidi nähud – see on seedetrakti infektsioon);
- vere kaltsiumisisalduse vähenemine, mis võib mõnikord põhjustada krampe;
- vere fosfaadisisalduse vähenemine;
- vertiigo (peapöörituse tunne);
- suurenenud pisaravool;
- kuivsilmsus;
- vere kaaliumisisalduse vähenemine, mis võib põhjustada südamerütmi häireid;
- maitsehäire (imelik maitse suus);
- kuiv nahk;
- erüteem (nahapunetus);
- vitiliigo (laiguline naha värvuse muutus);
- orofarüingeaalne valu (kurgu valulikkus);
- suukuivus;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni hindavates vereanalüüsides (kõrge kreatiniinisisaldus veres).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kiskaslit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Aptek: hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 10 kuud.

Patsient: hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 2 kuud. Hoida originaalpakendis.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendi kahjustusi või nähtavaid riknemise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kisqali sisaldab

- Toimeaine on ribotsikliib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ribotsikliibsuksinaati koguses, mis vastab 200 mg ribotsikliibile.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon tüüp A, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid.
Tableti kate: must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), sojaletsitiin (E322) (vt „Kisqali sisaldab sojaletsitiini“ lõigus 2), polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud), talk, titaandioksiid (E171), ksantaankummi.

Kuidas Kisqali välja näeb ja pakendi sisu

Kisqali on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena blistrites.

Õhukese polümeerikattega tabletid on helehallikaslillat värvi poolitusjooneta ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „RIC“ ja teisel „NVR“.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: pakendid, mis sisaldavad 21, 42 või 63 õhukese polümeerikattega tabletti, ning mitmikpakendid, mis sisaldavad 63 (3 pakendit, igas 21), 126 (3 pakendit, igas 42) või 189 (3 pakendit, igas 63) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kisqali pakendid, mis sisaldavad 63 tabletti, on mõeldud kasutamiseks patsientidele, kes võtavad ribotsikliibi ööpäevast annust 600 mg (3 tabletti üks kord ööpäevas).

Kisqali pakendid, mis sisaldavad 42 tabletti, on mõeldud kasutamiseks patsientidele, kes võtavad ribotsikliibi ööpäevases annuses 400 mg (2 tabletti üks kord ööpäevas).

Kisqali pakendid, mis sisaldavad 21 tabletti, on mõeldud kasutamiseks patsientidele, kes võtavad ribotsikliibi väikseimas ööpäevases annuses 200 mg (1 tablett üks kord ööpäevas).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>