

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kisqali 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži ribociklibsukcinat, što odgovara 200 mg ribocikliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,344 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetlo sivkasto ljubičasta, bez ureza, okrugla, sa zaobljenim rubovima (promjera otprilike 11,1 mm), s utisnutom oznakom „RIC” s jedne strane i „NVR” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rani rak dojke

Lijek Kisqali je u kombinaciji s inhibitorom aromataze indiciran za adjuvantno liječenje bolesnika s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR), negativnim na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) s visokim rizikom povrata bolesti (vidjeti dio 5.1 za kriterije odabira).

U predmenopauzalnih ili perimenopauzalnih žena, ili u muškaraca, inhibitor aromataze potrebno je primjenjivati u kombinaciji s agonistom hormona koji potiče otpuštanje luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).

Uznapredovali ili metastatski rak dojke

Lijek Kisqali je indiciran za liječenje žena s lokalno uznapredovalim ili metastatskim, HR-pozitivnim, HER2-negativnim rakom dojke u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom kao početnom endokrinom terapijom, ili u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju.

U predmenopauzalnih ili perimenopauzalnih žena, endokrinu terapiju potrebno je primjenjivati u kombinaciji s agonistom LHRH-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Kisqali mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

HR-pozitivno, HER2-negativno testiranje

Odabir bolesnika za liječenje lijekom Kisqali temeljen na tumorskoj ekspresiji HR i HER2 treba biti ocijenjen pomoću *in vitro* dijagnostičkog (IVD) medicinskog proizvoda s CE-oznakom koji ima

odgovarajuću predviđenu namjenu. Ako IVD s CE-oznakom nije dostupan, treba koristiti zamjenski validirani test.

Doziranje

Rani rak dojke

Preporučena doza je 400 mg (dvije filmom obložene tablete od po 200 mg) ribocikliba jedanput na dan tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega slijedi 7 dana bez liječenja, što zajedno čini potpuni ciklus od 28 dana. U bolesnika s ranim rakom dojke Kisqali je potrebno uzimati do završetka 3 godine liječenja ili do povrata bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Kada se lijek Kisqali uzima u kombinaciji s inhibitorom aromataze (IA), IA se mora uzimati peroralno jedanput na dan, bez prekida, tijekom cijelog trajanja ciklusa od 28 dana. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za IA za dodatne pojedinosti.

U predmenopauzalnih ili perimenopauzalnih žena, ili u muškaraca, inhibitor aromataze potrebno je primjenjivati u kombinaciji s agonistom LHRH-a.

Uznapredovali ili metastatski rak dojke

Preporučena doza je 600 mg (tri filmom obložene tablete od po 200 mg) ribocikliba jedanput na dan tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega slijedi 7 dana bez liječenja, čime će se dobiti potpuni ciklus od 28 dana. U bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke liječenje je potrebno nastaviti dokle god bolesnik ima kliničke koristi od terapije ili dok ne dođe do neprihvatljive toksičnosti.

Kad se lijek Kisqali koristi u kombinaciji s IA-om, IA se mora uzimati peroralno jedanput na dan neprekidno tijekom ciklusa od 28 dana. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za IA za dodatne pojedinosti.

Kad se lijek Kisqali koristi u kombinaciji s fulvestrantom, fulvestrant se primjenjuje intramuskularno 1., 15. i 29. dana te jedanput mjesečno nakon toga. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fulvestrant za dodatne pojedinosti.

U liječenje predmenopauzalnih i perimenopauzalnih žena odobrenim kombinacijama s lijekom Kisqali potrebno je uključiti i agonist LHRH-a u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Prilagodbe doze

Zbrinjavanje teških ili nepodnošljivih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja lijekom Kisqali. Ako je potrebno smanjiti dozu, smjernice za smanjenje preporučene doze navedene su u Tablici 1.

Tablica 1 Smjernice za prilagodbu preporučene doze

	Kisqali	
	Doza	Broj tableta od 200 mg
Rani rak dojke		
Početna doza	400 mg/dan	2
Smanjenje doze	200 mg*/dan	1
Uznapredovali ili metastatski rak dojke		
Početna doza	600 mg/dan	3
Prvo smanjenje doze	400 mg/dan	2
Drugo smanjenje doze	200 mg*/dan	1
* Ako je potrebno daljnje smanjenje doze ispod 200 mg/dan, liječenje treba trajno prekinuti.		

U Tablicama 2, 3, 4, 5 i 6 naveden je sažetak preporuka za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja lijekom Kisqali radi zbrinjavanja specifičnih nuspojava. Plan zbrinjavanja za svakog pojedinog bolesnika mora se voditi kliničkom prosudbom liječnika koji provodi liječenje temeljenom na procjeni individualnog omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.4).

Prije početka liječenja lijekom Kisqali mora se napraviti kompletna krvna slika (KKS). Nakon početka liječenja KKS je potrebno pratiti svaka 2 tjedna tijekom prva 2 ciklusa, zatim na početku svakog od naredna 4 ciklusa, a nakon toga prema kliničkoj indikaciji.

Tablica 2 Prilagodba doze i zbrinjavanje – neutropenija

	Stupanj 1 ili 2* (ABN 1000/mm ³ - ≤ DGN)	Stupanj 3* (ABN 500 - < 1000/mm ³)	Stupanj 3* febrilne neutropenije**	Stupanj 4* (ABN < 500/mm ³)
Neutropenija	Nije potrebna prilagodba doze.	Prekid doziranja do oporavka na stupanj ≤ 2. Nastaviti s lijekom Kisqali u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost stupnja 3: prekid doziranja do oporavka do stupnja ≤ 2, zatim nastaviti s lijekom Kisqali i smanjiti za 1 razinu doze.	Prekid doziranja do oporavka na stupanj ≤ 2. Nastaviti s lijekom Kisqali i smanjiti za 1 razinu doze.	Prekid doziranja do oporavka na stupanj ≤ 2. Nastaviti s lijekom Kisqali i smanjiti za 1 razinu doze.
* Određivanje stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje, verzija 4.03 (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE) ** Neutropenija stupnja 3 s jednom vrućicom > 38,3 °C (ili 38 °C i više tijekom više od jednog sata i/ili istodobna infekcija) ABN = apsolutni broj neutrofila; DGN = donja granica normale				

Prije početka liječenja lijekom Kisqali potrebno je obaviti testove funkcije jetre. Nakon početka liječenja testove funkcije jetre treba provoditi svaka 2 tjedna tijekom prva 2 ciklusa, zatim na početku svakog od naredna 4 ciklusa, a nakon toga prema kliničkoj indikaciji. Ako se opaze odstupanja u nalazima stupnja ≥ 2, preporučuje se učestalije praćenje.

Tablica 3 Prilagodba doze i zbrinjavanje – hepatobilijarna toksičnost

	Stupanj 1* (> GGN – 3 x GGN)	Stupanj 2* (> 3 do 5 x GGN)	Stupanj 3* (> 5 do 20 x GGN)	Stupanj 4* (> 20 x GGN)
Porast vrijednosti AST-a i/ili ALT-a u odnosu na početne**, bez porasta ukupnog bilirubina iznad 2 x GGN	Nije potrebna prilagodba doze.	Početni stupanj < 2: prekid doziranja do oporavka na ≤ početni stupanj, zatim nastaviti s lijekom Kisqali u istoj dozi. Ako se vrati stupanj 2, nastaviti s lijekom Kisqali u sljedećoj nižoj dozi. Početni stupanj = 2: doziranje se ne prekida.	Prekid doziranja lijeka Kisqali do oporavka na ≤ početni stupanj, zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Ako se vrati stupanj 3, trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.	Trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.
Kombinirani porast vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zajedno s porastom ukupnog bilirubina, kad nema kolestaze	Ako u bolesnika dođe do porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a > 3x GGN uz porast ukupnog bilirubina > 2x GGN bez obzira na početni stupanj, trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.			

* Određivanje stupnja prema CTCAE-u, verzija 4.03

** Početna vrijednost = prije početka liječenja

GGN = gornja granica normale

U svih bolesnika potrebno je ocijeniti EKG prije početka liječenja lijekom Kisqali.

Liječenje lijekom Kisqali smije se započeti samo u bolesnika čiji je QTcF interval manji od 450 ms. Nakon početka liječenja EKG treba ponoviti otprilike 14. dana prvog ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji.

U slučaju produljenja QTcF intervala tijekom liječenja, preporučuje se učestalije praćenje EKG-om u bolesnika s ranim rakom dojke te s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke.

Tablica 4 Prilagodba doze i zbrinjavanje – produljenje QT intervala

Produljenje QTcF* intervala	Rani rak dojke	Uznappedovali ili metastatski rak dojke
> 480 ms i ≤ 500 ms	Prekid doziranja lijeka Kisqali dok se QTcF ne smanji na < 481 ms.	
	Nastaviti s istom dozom.	Smanjiti na sljedeću nižu dozu.
	Ako se ponovo pojavi QTcF ≥ 481 ms, privremeno prekinuti liječenje lijekom Kisqali dok se QTcF ne smanji na < 481 ms, a zatim nastaviti liječenje sa sljedećom nižom dozom.	
> 500 ms	Prekid doziranja lijeka Kisqali dok se QTcF ne smanji na < 481 ms, a zatim nastaviti sa sljedećom nižom dozom. Ako se ponovno pojavi QTcF > 500 ms, trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.	
Ako je QTcF interval veći od 500 ms ili njegova promjena iznosi više od 60 ms u odnosu na početnu vrijednost uz kombinaciju s torsade de pointes ili polimorfnom ventrikularnom tahikardijom ili znakovima/simptomima ozbiljne aritmije, potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.		
Napomena: Ako su potrebna daljnja smanjenja doze pri dozi od 200 mg, potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.		
*OTcF = QT interval korigiran Fridericijinom formulom.		

Tablica 5 Prilagodba doze i zbrinjavanje – ILD / pneumonitis

	Stupanj 1* (asimptomatski)	Stupanj 2* (simptomatski)	Stupanj 3 ili 4* (teški)
ILD / pneumonitis	Nije potrebna prilagodba doze. Započeti odgovarajuću medikamentoznu terapiju i pratiti prema kliničkoj indikaciji.	Prekid doziranja do oporavka na stupanj ≤ 1, zatim nastaviti s lijekom Kisqali u sljedećoj nižoj dozi**.	Trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.
*Određivanje stupnja prema CTCAE-u, verzija 4.03			
**Potrebno je provesti individualiziranu procjenu koristi i rizika prilikom razmatranja ponovnog uvođenja lijeka Kisqali.			
ILD (engl. <i>Interstitial lung disease</i>) = intersticijska plućna bolest			

Tablica 6 Prilagodba doze i zbrinjavanje – ostale toksičnosti*

Ostale toksičnosti	Stupanj 1 ili 2**	Stupanj 3**	Stupanj 4**
	Nije potrebna prilagodba doze. Započeti odgovarajuću medikamentoznu terapiju i pratiti prema kliničkoj indikaciji.	Prekid doziranja do oporavka na stupanj ≤ 1, zatim nastaviti s lijekom Kisqali u istoj dozi. Ako se vrati stupanj 3, nastaviti s lijekom Kisqali u sljedećoj nižoj dozi.	Trajno prekinuti primjenu lijeka Kisqali.
* Isključuje neutropeniju, hepatotoksičnost, produljenje QT intervala i ILD / pneumonitis.			
** Određivanje stupnja prema CTCAE-u, verzija 4.03			

Provjerite sažetak opisa svojstava lijeka za istodobno primijenjeni IA, fulvestrant ili agonist LHRH-a za smjernice o prilagodbi doze i ostale relevantne sigurnosne informacije u slučaju toksičnosti.

Prilagodba doze kod primjene lijeka Kisqali uz snažne inhibitore CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 te razmotriti zamjenski istodobno primijenjen lijek s manje potencijala za inhibiranje CYP3A4. Ako bolesnici moraju uzimati snažan inhibitor CYP3A4 istodobno kad i ribociklib, dozu lijeka Kisqali potrebno je smanjiti (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika koji uzimaju 600 mg ribocikliba dnevno te u kojih se početak istodobne primjene snažnog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu na 400 mg.

U bolesnika koji uzimaju 400 mg ribocikliba dnevno te u kojih se početak istodobne primjene snažnog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, potrebno je dodatno smanjiti dozu na 200 mg.

U bolesnika kojima je doza bila smanjena na 200 mg ribocikliba dnevno te u kojih se početak istodobne primjene snažnog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Kisqali.

Zbog varijabilnosti između bolesnika, preporučene prilagodbe doze nisu nužno optimalne kod svih bolesnika, pa se stoga preporučuje pažljivo praćenje znakova toksičnosti. Ako se prekine primjena snažnog inhibitora, dozu lijeka Kisqali potrebno je promijeniti na dozu koja se primjenjivala prije početka primjene snažnog inhibitora CYP3A4 nakon najmanje 5 poluvijekova snažnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se početna doza od 200 mg. Lijek Kisqali nije bio ispitivan u bolesnika s rakom dojke s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s ranim rakom dojke s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke nije potrebna prilagodba doze kod blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A); bolesnici s umjerenim (Child-Pugh stadij B) i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) mogu imati povećanu (manje od dvaput) izloženost ribociklibu, pa se preporučuje početna doza od 400 mg lijeka Kisqali jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kisqali u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o lijeku Kisqali u kombinaciji s topotekanom i temozolomidom (TOTEM) kod pedijatrijskih bolesnika opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Lijek Kisqali se uzima peroralno jedanput na dan, uz hranu ili bez nje (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da uzimaju svoju dozu otprilike u isto vrijeme svakoga dana, po mogućnosti ujutro. Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze ili propusti dozu, ne smije se uzeti dodatna doza toga dana. Sljedeću propisanu dozu potrebno je uzeti u uobičajeno vrijeme. Tablete se trebaju progutati cijele i ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja. Ne smiju se uzimati tablete koje su razlomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kritična visceralna bolest

Dulje vrijeme do odgovora opaženo je u bolesnika liječenih ribociklibom u kombinaciji s nesteroidnim inhibitorom aromataze (engl. *non-steroidal aromatase inhibitor*, NSAI) u usporedbi s bolesnicima liječenima kombiniranom kemoterapijom u kliničkom ispitivanju (vidjeti dio 5.1). Liječnik koji provodi liječenje to treba uzeti u obzir pri zbrinjavanju bolesnika s kritičnom visceralnom bolešću kod kojih se razmatra liječenje ribociklibom u kombinaciji s NSAI-jem.

Neutropenija

Ovisno o težini neutropenije, liječenje lijekom Kisqali možda će trebati privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti kako je opisano u Tablici 2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Hepatobilijarna toksičnost

Prije početka liječenja lijekom Kisqali potrebno je obaviti testove funkcije jetre. Nakon početka liječenja treba pratiti funkciju jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Ovisno o tome koliko su porasle vrijednosti transaminaza, liječenje lijekom Kisqali možda će biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Preporuke za bolesnike koji imaju povišene vrijednosti AST-a/ALT-a stupnja ≥ 3 na početku nisu utvrđene.

Produljenje QT intervala

Primjenu lijeka Kisqali treba izbjegavati u bolesnika koji već imaju produljenje QTc intervala ili su pod značajnim rizikom od njegova razvoja. To uključuje bolesnike:

- sa sindromom dugog QT intervala;
- s nekontroliranom ili značajnom srčanom bolešću, što uključuje nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu i bradiaritmije;
- s poremećenim vrijednostima elektrolita.

Primjenu lijeka Kisqali uz lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval i/ili snažne inhibitore CYP3A4 potrebno je izbjegavati budući da ona može dovesti do klinički značajnog produljenja QTcF intervala (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1). Ako se istodobno liječenje lijekom Kisqali i snažnim inhibitorom CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka Kisqali treba promijeniti kako je opisano u dijelu 4.2.

Na temelju nalaza iz ispitivanja E2301 (MONALEESA-7), ne preporučuje se primjena lijeka Kisqali u kombinaciji s tamoksifenom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Rani rak dojke

U ispitivanju O12301C (NATALEE) opaženo je povećanje QTcF intervala za > 60 ms od početne vrijednosti u 19 (0,8 %) bolesnika koji su primali Kisqali zajedno s IA-om.

Prije početka liječenja potrebno je procijeniti EKG. Liječenje lijekom Kisqali smije se započeti samo u bolesnika koji imaju vrijednosti QTcF intervala manju od 450 ms. EKG je potrebno ponoviti otprilike 14. dana prvog ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U bolesnika s ranim rakom dojke potrebno je provesti odgovarajuće praćenje elektrolita u serumu (uključujući kalij, kalcij, fosfor i magnezij) prije početka liječenja, na početku prvih 6 ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. Sva odstupanja potrebno je korigirati prije početka liječenja lijekom Kisqali i tijekom liječenja lijekom Kisqali.

Ovisno o opaženom produljenju QT intervala tijekom liječenja, možda će biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti terapiju lijekom Kisqali kako je opisano u Tablici 4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Uznapredovali ili metastatski rak dojke

U ispitivanju E2301 (MONALEESA-7), povećanje QTcF intervala za > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost uočeno je u 14/87 (16,1 %) bolesnika koji su primali lijek Kisqali zajedno s tamoksifenom te u 18/245 (7,3 %) bolesnika koji su primali lijek Kisqali zajedno s NSAI-jem.

Prije početka liječenja potrebno je procijeniti EKG. Liječenje lijekom Kisqali smije se započeti samo u bolesnika koji imaju vrijednosti QTcF intervala manje od 450 ms. EKG je potrebno ponoviti otprilike 14. dana prvog ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke potrebno je provesti odgovarajuće praćenje elektrolita u serumu (uključujući kalij, kalcij, fosfor i magnezij) prije početka liječenja, na početku prvih 6 ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. Sva odstupanja potrebno je korigirati prije početka liječenja lijekom Kisqali i tijekom liječenja lijekom Kisqali.

Ovisno o opaženom produljenju QT intervala tijekom liječenja, možda će biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti terapiju lijekom Kisqali kako je opisano u Tablici 4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljena je uz liječenje lijekom Kisqali. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na teške kožne reakcije (npr. progresivni rasprostranjeni kožni osip, često s mjehurima ili lezijama sluznica), potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom Kisqali.

Intersticijska plućna bolest / pneumonitis

Intersticijska plućna bolest (ILD) / pneumonitis je prijavljen uz lijek Kisqali. Bolesnike je potrebno pratiti radi plućnih simptoma koji ukazuju na ILD / pneumonitis, a koji mogu uključivati hipoksiju, kašalj i dispneju, te je prilagodbu doze potrebno provoditi u skladu s Tablicom 5 (vidjeti dio 4.2).

Ovisno o težini ILD-a / pneumonitisa, koji mogu biti smrtonosni, možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje lijekom Kisqali, smanjiti dozu ili trajno prekinuti doziranje kao što je navedeno u Tablici 5 (vidjeti dio 4.2).

Povišenje razine kreatinina u krvi

Ribociklib može uzrokovati povišenje razine kreatinina u krvi kao inhibitor bubrežnog prijenosnika organskih kationa 2 (engl. *organic cationic transporter 2*, OCT2) i proteina za ekstruziju više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1) koji su uključeni u aktivno izlučivanje kreatinina iz proksimalnih tubula (vidjeti dio 4.5). U slučaju povišenja razine kreatinina u krvi za vrijeme liječenja, preporučuje se daljnja procjena bubrežne funkcije kako bi se isključilo oštećenje funkcije bubrega.

CYP3A4 supstrati

Ribociklib je snažan inhibitor CYP3A4 u dozi od 600 mg te umjereni inhibitor CYP3A4 u dozi od 400 mg. Stoga ribociklib može ostvariti interakciju s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do povećanih koncentracija supstrata CYP3A4 u serumu (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se oprez u slučaju istodobne primjene s osjetljivim supstratima CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom te je potrebno provjeriti sažetak opisa svojstava za druge lijekove u pogledu preporuka za istodobnu primjenu s inhibitorima CYP3A4.

Oštećenje funkcije bubrega

Procjenjuje se da preporučena početna doza od 200 mg za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega rezultira otprilike 45 % nižom izloženosti u usporedbi sa standardnom početnom dozom od 600 mg u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke i normalnom funkcijom bubrega. Djelotvornost pri ovoj početnoj dozi nije ispitivana. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom liječenja lijekom Kiskali i najmanje 21 dan nakon uzimanja posljednje doze koriste učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Sojin lecitin

Lijek Kiskali sadrži sojin lecitin. Bolesnici koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju ne smiju uzimati lijek Kiskali (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari koje mogu povećati koncentracije ribocikliba u plazmi

Ribociklib se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4. Stoga lijekovi koji mogu utjecati na aktivnost enzima CYP3A4 mogu promijeniti farmakokinetiku ribocikliba. Istodobna primjena ritonavira (100 mg dvaput na dan tijekom 14 dana), snažnog inhibitora CYP3A4, s jednokratnom dozom ribocikliba od 400 mg povećala je izloženost ribociklibu (AUC_{inf}) za 3,2 puta i vršnu koncentraciju (C_{max}) za 1,7 puta u zdravih ispitanika u usporedbi s jednokratnom dozom ribocikliba od 400 mg koja je primijenjena sama. C_{max} za LEQ803 (istaknuti metabolit ribocikliba koji je odgovoran za manje od 10 % izloženosti ishodišnom spoju) smanjen je za 96 %, a AUC_{last} za 98 %. Fiziološki utemeljenim farmakokinetičkim (engl. *physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) simulacijama s istodobno primijenjenim ritonavikom (100 mg dvaput na dan) procijenjeno je da se C_{max} ribocikliba (400 mg jedanput na dan) povećao za 1,5 puta, a AUC_{0-24h} za 1,8 puta u stanju dinamičke ravnoteže.

Mora se izbjegavati istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 uključujući, između ostalih, sljedeće: klaritromicin, indinavir, itakonazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, verapamil i vorikonazol (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti zamjenske konkomitantne lijekove s manje potencijala za inhibiranje CYP3A4 i pratiti bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ribociklibom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Ako se istodobna primjena lijeka Kiskali sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka Kiskali treba promijeniti kako je opisano u dijelu 4.2. Međutim, nema kliničkih podataka za ove prilagodbe doze. Zbog varijabilnosti između bolesnika, preporučene prilagodbe doze neće nužno biti optimalne kod svih bolesnika, pa se stoga preporučuje pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s ribociklibom. U slučaju toksičnosti povezane s ribociklibom, potrebno je prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje dok se toksičnost ne povuče (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Ako se trajno prekine primjena snažnog inhibitora CYP3A4 te nakon najmanje 5 poluvijekova inhibitora CYP3A4 (provjerite sažetak opisa svojstava lijeka za predmetni inhibitor CYP3A4), primjenu lijeka Kiskali treba nastaviti u istoj dozi koja se primjenjivala prije početka primjene snažnog inhibitora CYP3A4.

PBPK simulacije ukazuju na to da uz dozu ribocikliba od 600 mg, umjereni inhibitor CYP3A4 (eritromicin) može povećati C_{max} ribocikliba za 1,1 puta i AUC za 1,1 puta u stanju dinamičke ravnoteže. PBPK simulacije ukazuju na to da umjereni inhibitor CYP3A4 može povećati C_{max} ribocikliba za 1,1 puta i AUC za 1,2 puta u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi 400 mg. Predviđeno je

da će učinak doze od 200 mg jedanput na dan rezultirati povećanjem $C_{\max}$ i AUC u stanju dinamičke ravnoteže za 1,3, odnosno za 1,5 puta. Nisu potrebne prilagodbe doze ribocikliba na početku liječenja blagim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4. Međutim, preporučuje se praćenje nuspojava povezanih s ribociklibom.

Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju grejp ili sok od grejpa. Za njih je poznato da inhibiraju enzime citokroma CYP3A4 te da mogu povećati izloženost ribociklibu.

Tvari koje mogu smanjiti koncentracije ribocikliba u plazmi

Istodobna primjena snažnog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg dnevno tijekom 14 dana) s jednokratnom dozom ribocikliba od 600 mg smanjila je AUC_{inf} ribocikliba za 89 % i $C_{\max}$ za 81 %, u usporedbi s jednokratnom dozom ribocikliba od 600 mg koja je primijenjena sama u zdravih ispitanika. $C_{\max}$ za LEQ803 povećao se 1,7 puta, a AUC_{inf} se smanjio za 27 %. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 mogla bi stoga dovesti do smanjene izloženosti i posljedično do rizika od nedostatka djelotvornosti. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4, uključujući, između ostalih, fenitoin, rifampicin, karbamazepin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Potrebno je razmotriti zamjenski istodobni lijek s minimalnim ili nikakvim potencijalom induciranja CYP3A4.

Učinak umjerenog induktora CYP3A4 na izloženost ribociklibu nije bila ispitivana. PBPK simulacije ukazuju na to da umjereni induktor CYP3A4 (efavirenz) može smanjiti $C_{\max}$ ribocikliba za 55 % i AUC za 74 % u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi ribocikliba od 400 mg, te za 52 %, odnosno 71 %, pri dozi ribocikliba od 600 mg. Istodobna primjena umjerenih induktora CYP3A4 stoga može dovesti do smanjene izloženosti te posljedično do rizika od smanjene djelotvornosti, osobito u bolesnika liječenih ribociklibom u dozi od 400 mg ili 200 mg jedanput na dan.

Tvari kojima lijek Kisqali može promijeniti koncentracije u plazmi

Ribociklib je umjeren do snažan inhibitor CYP3A4 i može ostvariti interakciju s lijekovima supstratima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do povišenih koncentracija istodobno primijenjenog lijeka u serumu.

Istodobna primjena midazolama (supstrata CYP3A4) s višestrukim dozama lijeka Kisqali (400 mg) povećala je izloženost midazolamu za 280 % (3,80 puta) u zdravih ispitanika, u usporedbi s primjenom samog midazolama. PBPK simulacije ukazuju na to da se očekuje da će lijek Kisqali primijenjen u dozi od 600 mg povećati AUC midazolama za 5,2 puta. Stoga je općenito, kada se ribociklib primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, potrebno pročitati sažetak opisa svojstava za drugi lijek radi preporuka oko istodobne primjene s inhibitorima CYP3A4. Preporučuje se oprez u slučaju istodobne primjene s osjetljivim supstratima CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (vidjeti dio 4.4). Doza osjetljivog supstrata CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom, uključujući, između ostalih, alfentanil, ciklosporin, everolimus, fentanil, sirolimus i takrolimus, možda će trebati biti smanjena budući da ribociklib može povećati njihovu izloženost.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ribocikliba sa sljedećim supstratima CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoziđ, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

Istodobna primjena kofeina (supstrata CYP1A2) s višestrukim dozama lijeka Kisqali (400 mg) povećala je izloženost kofeinu za 20 % (1,20 puta) u zdravih ispitanika, u usporedbi s primjenom samog kofeina. U klinički relevantnoj dozi od 600 mg, simulacije korištenjem PBPK modela predviđjele su samo slabe inhibitorne učinke ribocikliba na supstrate CYP1A2 (povećanje AUC-a < 2 puta).

Tvari koje su supstrati transportera

In vitro procjene ukazale su da ribociklib ima potencijal inhibiranja aktivnosti transportera lijekova P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 i BSEP. Savjetuju se oprez i praćenje toksičnosti tijekom istodobnog liječenja osjetljivim supstratima tih transportera koji imaju uski terapijski indeks, uključujući između ostalih digoksin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin i metformin.

Interakcije lijeka i hrane

Lijek Kisqali se može primjenjivati uz hranu ili bez nje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lijekovi koji podižu pH u želucu

Ribociklib ima visoku topljivost pri pH 4,5 ili nižem te u biorelevantnim medijima (pri pH 5,0 i 6,5). Istodobna primjena ribocikliba s lijekovima koji povišu pH u želucu nije se ocjenjivala u kliničkom ispitivanju, međutim, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i farmakokinetičkoj analizi bez uključivanja odjeljaka nije bila opažena promijenjena apsorpcija ribocikliba.

Interakcija između ribocikliba i letrozola

Podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s rakom dojke i populacijska farmakokinetička analiza ukazali su da nema interakcije između ribocikliba i letrozola nakon istodobne primjene tih lijekova.

Interakcija između ribocikliba i anastrozola

Podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s rakom dojke ukazali su da nema klinički relevantne interakcije između ribocikliba i anastrozola nakon istodobne primjene tih lijekova.

Interakcija između ribocikliba i fulvestranta

Podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s rakom dojke ukazali su da nema klinički relevantnih učinaka fulvestranta na izloženost ribociklibu nakon istodobne primjene tih lijekova.

Interakcija između ribocikliba i tamoksifena

Podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s rakom dojke ukazali su da je izloženost tamoksifenu otprilike dvostruko veća nakon istodobne primjene ribocikliba i tamoksifena.

Interakcije između ribocikliba i oralnih kontraceptiva

Nisu provedena ispitivanja interakcija između ribocikliba i oralnih kontraceptiva (vidjeti dio 4.6).

Očekivane interakcije

Antiaritmici i drugi lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Kisqali s lijekovima s poznatim potencijalom produljivanja QT intervala kao što su antiaritmici (uključujući, između ostalih, amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol), te drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval (uključujući, između ostalih, klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimoziid i intravenski ondanzetron) (vidjeti dio 4.4). Lijek Kisqali se također ne preporučuje za primjenu u kombinaciji s tamoksifenom (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Potrebno je provjeriti status trudnoće prije početka liječenja lijekom Kisqali.

Žene reproduktivne dobi koje uzimaju lijek Kisqali moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (npr. dvostruke barijerne metode) tijekom terapije i najmanje 21 dan nakon prestanka liječenja lijekom Kisqali.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Na temelju podataka dobivenih na životinjama, ribociklib može naškoditi fetusu kad se daje trudnici (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Kisqali tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato je li ribociklib prisutan u majčinu mlijeku. Nema podataka o učincima ribocikliba na dojenčad ili o učincima ribocikliba na laktaciju. Ribociklib i njegovi metaboliti lako prelaze u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Bolesnice koje uzimaju lijek Kisqali ne smiju dojiti najmanje 21 dan nakon uzimanja posljednje doze.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o učincima ribocikliba na plodnost. Ispitivanja na životinjama ukazuju da ribociklib može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Kisqali može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima u slučaju da osjete umor, omaglicu ili vrtoglavicu tijekom liječenja lijekom Kisqali (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Rani rak dojke

Najčešće nuspojave lijeka (prijavljene s učestalošću ≥ 20 %) u skupu podataka, za koje učestalost za lijek Kisqali zajedno s inhibitorom aromataze (IA) premašuje učestalost za sâm IA, bile su neutropenija, infekcije, mučnina, glavobolja, umor, leukopenija i odstupanja u nalazima testova funkcije jetre.

Najčešće nuspojave lijeka stupnja 3/4 (prijavljene s učestalošću ≥ 2 %) u skupu podataka, za koje učestalost za lijek Kisqali zajedno s IA-om premašuje učestalost za sâm IA, bile su neutropenija, odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i leukopenija.

Do smanjenja doze zbog štetnih događaja, bez obzira na uzrok, došlo je u 22,8 % bolesnika koji su primali Kisqali zajedno s IA-om u kliničkom ispitivanju faze III. Trajni prekid liječenja bio je zabilježen u 19,7 % bolesnika koji su primali Kisqali zajedno s IA-om u kliničkom ispitivanju faze III.

Uznappedovali ili metastatski rak dojke

Najčešće nuspojave lijeka (prijavljene s učestalošću $\geq 20\%$) u objedinjenom skupu podataka, za koje učestalost za lijek Kisqali u bilo kojoj kombinaciji premašuje učestalost za placebo u bilo kojoj kombinaciji, bile su neutropenija, infekcije, mučnina, umor, proljev, leukopenija, povraćanje, glavobolja, konstipacija, alopecija, kašalj, osip, bolovi u leđima, anemija i odstupanja u nalazima testova funkcije jetre.

Najčešće nuspojave lijeka stupnja 3/4 (prijavljene s učestalošću $\geq 2\%$) u objedinjenom skupu podataka, za koje učestalost za lijek Kisqali u bilo kojoj kombinaciji premašuje učestalost za placebo u bilo kojoj kombinaciji, bile su neutropenija, leukopenija, odstupanja u nalazima testova funkcije jetre, limfopenija, infekcije, bolovi u leđima, anemija, umor, hipofosfatemija i povraćanje.

Do smanjenja doze zbog štetnih događaja, bez obzira na uzrok, došlo je u 39,5 % bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kliničkim ispitivanjima faze III, neovisno o kombinaciji. Trajni prekid liječenja bio je zabilježen u 8,7 % bolesnika koji su primali lijek Kisqali u bilo kojoj kombinaciji u kliničkim ispitivanjima faze III.

Tablični popis nuspojava

Rani rak dojke

Ocjena ukupne sigurnosti lijeka Kisqali temelji se na skupu podataka od 2525 bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kombinaciji s IA-om te koji su sudjelovali u randomiziranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III, NATALEE.

Medijan trajanja izloženosti ribociklibu u cijelom ispitivanju iznosio je 33,0 mjeseca, pri čemu je 69,4 % bolesnika bilo izloženo > 24 mjeseca, a 42,8 % bolesnika dovršilo je režim liječenja ribociklibom u trajanju od 36 mjeseci.

Uznappedovali ili metastatski rak dojke

Ocjena ukupne sigurnosti primjene lijeka Kisqali temelji se na objedinjenom skupu podataka od 1065 bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kombinaciji s endokrinom terapijom ($N = 582$ u kombinaciji s inhibitorom aromataze te $N = 483$ u kombinaciji s fulvestrantom) te koji su sudjelovali u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III MONALEESA-2, NSAI podskupina u MONALEESA-7 i MONALEESA-3.

Medijan trajanja izloženosti ispitivanom lijeku u objedinjenom skupu podataka iz ispitivanja faze III iznosio je 19,2 mjeseci, a 61,7 % bolesnika bilo je izloženo ≥ 12 mjeseci.

Nuspojave lijeka iz kliničkih ispitivanja faze III i nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 7) u bolesnika s ranim rakom dojke i uznappedovalim ili metastatskim rakom dojke navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 7 Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima faze III i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Bolesnici s ranim rakom dojke uz početnu dozu od 400 mg ribocikliba	Bolesnici s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke uz početnu dozu od 600 mg ribocikliba
Infekcije i infestacije		
Vrlo često	Infekcije ¹	Infekcije ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Vrlo često	Neutropenija, leukopenija	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija
Često	Anemija, trombocitopenija, limfopenija	Trombocitopenija, febrilna neutropenija
Manje često	Febrilna neutropenija	-
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Vrlo često	-	Smanjeni apetit
Često	Hipokalcemija, hipokalijemija, smanjeni apetit	Hipokalcemija, hipokalijemija, hipofosfatemija
Poremećaji živčanog sustava		
Vrlo često	Glavobolja	Glavobolja, omaglica
Često	Omaglica	Vrtoglavica
Poremećaji oka		
Često	-	Pojačano suzenje, suhoća oka
Srčani poremećaji		
Često	-	Sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Vrlo često	Kašalj	Dispneja, kašalj
Često	Dispneja, intersticijska plućna bolest (ILD) / pneumonitis	Intersticijska plućna bolest (ILD) / pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		
Vrlo često	Mučnina, proljev, konstipacija, bol u abdomenu ²	Mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu ² , stomatitis, dispepsija
Često	Povraćanje, stomatitis ³	Disgeuzija
Poremećaji jetre i žuči		
Često	Hepatotoksičnost ⁴	Hepatotoksičnost ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Vrlo često	Alopecija	Alopecija, osip ⁵ , pruritus
Često	Osip ⁵ , pruritus	Suha koža, eritem, vitiligo
Rijetko	-	Multiformni eritem
Nepoznato	-	Toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Vrlo često	-	Bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Vrlo često	Umor, astenija, pireksija	Umor, periferni edem, pireksija, astenija
Često	Periferni edem, orofaringealna bol	Orofaringealna bol, suha usta

Pretrage		
Vrlo često	Odstupanja u nalazima testova funkcije jetre ⁶	Odstupanja u nalazima testova funkcije jetre ⁶
Često	Povišeni kreatinin u krvi, produljeni QT na elektrokardiogramu	Povišeni kreatinin u krvi, produljeni QT na elektrokardiogramu

¹ Infekcije: infekcije mokraćnog sustava, infekcije dišnog sustava, gastroenteritis (samo u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke), sepsa (< 1 % samo u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke).

² Bol u abdomenu: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena.

³ Stomatitis za rani rak dojke uključuje: stomatitis, mukozitis.

⁴ Hepatotoksičnost: hepatička citoliza, hepatocelularna ozljeda (samo u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke), lijekom uzrokovana ozljeda jetre (< 1 % u bolesnika s ranim rakom dojke i u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke), hepatotoksičnost, zatajenje jetre (samo u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke), autoimuni hepatitis.

⁵ Osip: osip, makulopapularni osip, pruritični osip.

⁶ Odstupanja na nalazima testova funkcije jetre: povišeni ALT, povišeni AST, povišeni bilirubin u krvi.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

U ispitivanju faze III u bolesnika s ranim rakom dojke, neutropenija je bila najčešće zabilježena nuspojava (62,5 %), a smanjenje broja neutrofila stupnja 3 ili 4 (na temelju laboratorijskih nalaza) bilo je prijavljeno u 45,1 % bolesnika koji su primali lijek Kisqali zajedno s inhibitorom aromataze (IA).

Među bolesnicima s ranim rakom dojke koji su imali neutropeniju stupnja 2, 3 ili 4, medijan vremena do nastupa bio je 0,6 mjeseci za one bolesnike u kojih se pojavila neutropenija. Medijan vremena do povlačenja stupnja ≥ 3 (do normalizacije ili stupnja < 3) bio je 0,3 mjeseca u skupini koja je primala lijek Kisqali zajedno s IA-om nakon privremenog prekida liječenja i/ili smanjenja doze i/ili trajnog prekida liječenja. Febrilna neutropenija bila je prijavljena u 0,3 % bolesnika izloženih lijeku Kisqali zajedno s IA-om. Stopa trajnog prekida liječenja zbog neutropenije bila je niska (1,1 %) u bolesnika koji su primali Kisqali zajedno s IA-om (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ispitivanjima faze III u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke, neutropenija je bila najčešće prijavljena nuspojava (75,4 %), a smanjenje broja neutrofila stupnja 3 ili 4 (na temelju laboratorijskih nalaza) bilo je prijavljeno u 62,0 % bolesnika koji su primali lijek Kisqali u bilo kojoj kombinaciji.

Među bolesnicima s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su imali neutropeniju stupnja 2, 3 ili 4, medijan vremena do nastupa bio je 17 dana za one bolesnike u kojih se pojavila neutropenija. Medijan vremena do povlačenja stupnja ≥ 3 (do normalizacije ili stupnja < 3) bio je 12 dana u skupinama koje su primale lijek Kisqali u bilo kojoj kombinaciji nakon privremenog prekida liječenja i/ili smanjenja doze i/ili trajnog prekida liječenja. Febrilna neutropenija bila je prijavljena u oko 1,7 % bolesnika izloženih lijeku Kisqali u ispitivanjima faze III. Stopa trajnih prekida liječenja zbog neutropenije bila je niska (0,8%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Sve je bolesnike potrebno uputiti da bez odlaganja prijave svaku vrućicu.

Hepatobilijarna toksičnost

U kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika s ranim rakom dojke te s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke opažena su povećanja transaminaza.

U ispitivanju faze III u bolesnika s ranim rakom dojke, događaji hepatobilijarne toksičnosti pojavili su se u većem udjelu bolesnika u skupini koja je primala lijek Kisqali zajedno s IA-om u odnosu na skupinu koja je primala samo IA (26,4 % u odnosu na 11,2 %), pri čemu je više nuspojava stupnja 3/4 prijavljeno u bolesnika liječenih lijekom Kisqali zajedno s IA-om (8,6 % u odnosu na 1,7 %). Istodobna povišenja ALT-a ili AST-a više od tri puta veća od gornje granice normale i ukupnog

bilirubina više od dva puta veća od gornje granice normale, uz normalne razine alkalne fosfataze, pojavila su se u 8 bolesnika liječenih lijekom KISQALI zajedno s IA-om (u 6 bolesnika razine ALT-a ili AST-a oporavile su se na normalu unutar 65 do 303 dana nakon prekida liječenja lijekom KISQALI).

Prekidi doziranja zbog hepatobilijarne toksičnosti prijavljeni su u 12,4 % bolesnika s ranim rakom dojke liječenih lijekom KISQALI zajedno s IA-om, prvenstveno zbog povećanja ALT-a (10,1 %) i/ili povećanja AST-a (6,8 %). Prilagodba doze zbog događaja hepatobilijarne toksičnosti prijavljena je u 2,6 % bolesnika liječenih lijekom KISQALI zajedno s IA-om, prvenstveno zbog povećanja ALT-a (1,9 %) i/ili povećanja AST-a (0,6 %). Prekid liječenja lijekom KISQALI zbog odstupanja u nalazima testova funkcije jetre ili hepatotoksičnosti nastupio je u 8,9 %, odnosno 0,1 %, bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s ranim rakom dojke, 80,9 % (165/204) događaja povišenja ALT-a ili AST-a stupnja 3 ili 4 dogodilo se unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Među bolesnicima koji su imali povišenje ALT-a/AST-a stupnja 3 ili 4, medijan vremena do nastupa iznosio je 2,8 mjeseci za skupinu koja je primala lijek KISQALI zajedno s IA-om. Medijan vremena do povlačenja (do normalizacije ili stupnja ≤ 2) iznosio je 0,7 mjeseci u skupini koja je primala lijek KISQALI zajedno s IA-om.

U kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke, hepatobilijarna toksičnost javila se u većem udjelu bolesnika u skupinama koje su primale lijek KISQALI u bilo kojoj kombinaciji nego u skupinama koje su primale placebo u bilo kojoj kombinaciji (27,3 % u odnosu na 19,6 %), pri čemu je više štetnih događaja stupnja 3/4 bilo prijavljeno u bolesnika koji su bili liječeni lijekom KISQALI u bilo kojoj kombinaciji (13,2 % u odnosu na 6,1 %). Povišenja vrijednosti ALT-a (11,2 % u odnosu na 1,7 %), odnosno AST-a (7,8 % u odnosu na 2,1 %) stupnja 3 ili 4, bila su prijavljena u skupinama koje su primale lijek KISQALI, odnosno placebo. Istodobna povišenja ALT-a ili AST-a tri puta veća od gornje granice normale i ukupni bilirubin dva puta veći od gornje granice normale, uz normalnu alkalnu fosfatazu i u odsutnosti kolestaze, javila su se u 6 bolesnika (4 bolesnika u ispitivanju A2301 [MONALEESA-2] kod kojih su se razine vratile na normalne vrijednosti unutar 154 dana te u 2 bolesnika u ispitivanju F2301 [MONALEESA-3] kod kojih su se razine vratile na normalne vrijednosti unutar 121, odnosno 532 dana od prestanka liječenja lijekom KISQALI). Nisu prijavljeni slični slučajevi u ispitivanju E2301 (MONALEESA-7).

Prekidi i/ili prilagodbe doze zbog hepatobilijarne toksičnosti bili su prijavljeni u 12,3 % bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su primali lijek KISQALI u bilo kojoj kombinaciji, u prvom redu zbog povišene vrijednosti ALT-a (7,9 %) i/ili AST-a (7,3 %). Do trajnog prekida liječenja lijekom KISQALI u bilo kojoj kombinaciji zbog odstupanja u nalazima testova funkcije jetre došlo je u 2,4 %, a zbog hepatotoksičnosti u 0,3 % bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke, 70,9 % (90/127) događaja povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a stupnja 3 ili 4 nastalo je unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Među bolesnicima koji su imali povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a stupnja 3 ili 4, medijan vremena do nastupa bio je 92 dana za skupine koje su primale lijek KISQALI u bilo kojoj kombinaciji. Medijan vremena do povlačenja (do normalizacije ili stupnja ≤ 2) bio je 21 dana u skupinama koje su primale lijek KISQALI u bilo kojoj kombinaciji.

Produljenje QT intervala

U ispitivanju faze III u bolesnika s ranim rakom dojke, 5,3 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom KISQALI zajedno s IA-om i 1,4 % bolesnika u skupini koja je primala samo IA prijavilo je događaje produljenja QT intervala. Događaji produljenja QT intervala u skupini koja je primala lijek KISQALI zajedno s IA-om bili su prvenstveno produljenje QT intervala na EKG-u (4,3 %), što je bila jedina potvrđena nuspojava lijeka KISQALI. Prekidi doziranja zbog produljenja QT intervala na EKG-u i sinkope prijavljeni su u 1,1 % bolesnika liječenih lijekom KISQALI. Prilagodbe doze zbog produljenja QT intervala na EKG-u prijavljene su u 0,1 % bolesnika liječenih lijekom KISQALI.

Središnja analiza podataka s EKG-a pokazala je 10 bolesnika (0,4 %) s najmanje jednim QTcF intervalom > 480 ms nakon početka primjene za skupinu koja je primala Kisqali zajedno s IA-om i 4 bolesnika (0,2 %) za skupinu koja je primala samo IA. Među bolesnicima koji su imali produljenje QTcF intervala > 480 ms u skupini koja je primala Kisqali zajedno s IA-om, medijan vremena do nastupa bio je 15 dana, a te su promjene bile reverzibilne s prekidom doziranja i/ili prilagodbom doze. Promjena QTcF intervala > 60 ms od početne vrijednosti opažena je u 19 bolesnika (0,8 %) u skupini koja je primala Kisqali zajedno s IA-om, a QTcF interval > 500 ms nakon početka primjene opažen je u 3 bolesnika (0,1 %) u skupini koja je primala Kisqali zajedno s IA-om.

U ispitivanju E2301 (MONALEESA-7) u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke, opažena srednja vrijednost produljenja QTcF intervala u odnosu na početnu vrijednost bila je otprilike 10 ms više u podskupini koja je primala tamoksifen u kombinaciji s placebom u usporedbi s podskupinom koja je primala NSAI u kombinaciji s placebom, što upućuje na to da je sami tamoksifen imao učinak na produljenje QTcF intervala koji može doprinijeti vrijednostima QTcF-a opaženima u skupini koja je primala lijek Kisqali u kombinaciji s tamoksifenom. U skupini koja je primala placebo došlo je do produljenja QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost u 6/90 (6,7 %) bolesnika koji su primali tamoksifen te ni u jednog bolesnika koji je primao NSAI (vidjeti dio 5.2). Produljenje QTcF intervala > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost opaženo je u 14/87 (16,1 %) bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kombinaciji s tamoksifenom te u 18/245 (7,3 %) bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kombinaciji s NSAI-jem. Lijek Kisqali se ne preporučuje za primjenu u kombinaciji s tamoksifenom (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima faze III, 9,3 % bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u skupinama koje su primale lijek Kisqali u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom te 3,5 % onih u skupinama koje su primale placebo u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom imalo je barem jedan događaj produljenja QT intervala (uključujući produljen QT na EKG-u i sinkopu). Pregled EKG podataka pokazao je da je 15 bolesnika (1,4 %) imalo vrijednost QTcF intervala > 500 ms nakon početnog, a 61 bolesnik (5,8 %) imao je povećanje > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost QTcF intervala. Nije bilo prijavljenih slučajeva *torsade de pointes*. Privremeni prekidi / smanjenja doze bili su prijavljeni u 2,9 % bolesnika liječenih lijekom Kisqali u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom zbog produljenog QT intervala na elektrokardiogramu i sinkope.

Analiza EKG podatka pokazala je da je 55 bolesnika (5,2 %) imalo barem jedan QTcF > 480 ms nakon početnog u skupinama koje su primale lijek Kisqali u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom u odnosu na 12 bolesnika (1,5 %) u skupinama koje su primale placebo u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom. Među bolesnicima koji su imali produljenje QTcF intervala > 480 ms, medijan vremena do nastupa bio je 15 dana neovisno o kombinaciji i te su promjene bile reverzibilne uz privremeni prekid doziranja i/ili smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s ranim rakom dojke, 983 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega i 71 bolesnik s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega liječeni su ribociklibom. Nijedan bolesnik s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije bio uključen (vidjeti dio 5.1).

U tri pivotalna ispitivanja, 341 bolesnik s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke i blagim oštećenjem funkcije bubrega te 97 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega liječeno je ribociklibom. Nijedan bolesnik s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije bio uključen (vidjeti dio 5.1). Opažena je korelacija između stupnja oštećenja funkcije bubrega na početku liječenja i vrijednosti kreatinina u krvi tijekom liječenja. Blago povišene stope produljenja QT intervala i trombocitopenija opažene su u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Za preporuke o praćenju i prilagodbi doze vezano uz ove toksičnosti, vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Postoji samo ograničeno iskustvo s prijavljenim slučajevima predoziranja lijekom Kisqali. U slučaju predoziranja mogu se pojaviti simptomi poput mučnine i povraćanja. Uz to, može doći do hematološke (npr. neutropenija, trombocitopenija) toksičnosti i mogućeg produljenja QTc intervala. U svim slučajevima predoziranja potrebno je započeti opće suportivno liječenje sukladno potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EF02

Mehanizam djelovanja

Ribociklib je selektivni inhibitor ciklin-ovisnih kinaza (engl. *Cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 i 6, što rezultira vrijednostima 50-postotne inhibicije (IC₅₀) od 0,01 (4,3 ng/ml), odnosno 0,039 μM (16,9 ng/ml), u biokemijskim testovima. Te se kinaze aktiviraju nakon vezanja za D-cikline i igraju ključnu ulogu u signalnim putevima koji dovode do progresije staničnog ciklusa i stanične proliferacije. Kompleks ciklin D-CDK4/6 regulira progresiju staničnog ciklusa putem fosforilacije proteina retinoblastoma (pRb).

In vitro je ribociklib smanjio fosforilaciju pRb, što je rezultiralo zastojem u G1 fazi staničnog ciklusa, smanjilo proliferaciju i senescentni fenotip u modelima izvedenim iz raka dojke. *In vivo* je liječenje ribociklibom, kao monoterapijom, dovelo do regresije tumora koje su korelirale s inhibicijom fosforilacije pRb.

U *in vivo* ispitivanjima u kojima se koristio model ksenografta bolesnika s rakom dojke pozitivnim na estrogenski receptor, kombinacije ribocikliba i antiestrogena (odnosno letrozola) rezultirale su superiornom inhibicijom rasta tumora s održanom tumorskom regresijom i odgođenim ponovnim rastom tumora nakon prekida primjene u usporedbi sa svakim od lijekova kao monoterapijom. Kada se primjenjuje bolesnicima, ribociklib može djelovati imunomodulacijski te smanjivati razine regulatornih T-stanica i relativne razine CD3+ T-stanica. Nadalje, *in vivo* antitumorska aktivnost ribocikliba u kombinaciji s fulvestrantom ocijenjena je u imunodeficientnih miševa sa ZR751 ER+ ksenograftima humanog raka dojke te je kombinacija s fulvestrantom rezultirala potpunom inhibicijom rasta tumora.

Kada je bio testiran u panelu linija stanica raka dojke s poznatim ER statusom, ribociklib se pokazao djelotvornijim u ER+ linijama stanica raka dojke nego u onima koje su bile ER-. U dosad testiranim nekliničkim modelima, za aktivnost ribocikliba bio je potreban intaktni pRb.

Srčana elektrofiziologija

Serijski, trostruki EKG-ovi bili su prikupljeni nakon jednokratne doze i u stanju dinamičke ravnoteže da bi se ocijenio učinak ribocikliba na QTc interval u bolesnika s uznapredovalim rakom. Farmakokinetičko-farmakodinamička analiza uključivala je ukupno 997 bolesnika liječenih ribociklibom u dozama od 50 do 1200 mg. Analiza je ukazala da ribociklib uzrokuje povećanja QTc intervala ovisna o koncentraciji.

U bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke, procijenjena srednja promjena za QTcF u odnosu na početnu vrijednost za lijek Kisqali u dozi od 600 mg u kombinaciji s NSAI-jem iznosila je 22,0 ms (90 % interval pouzdanosti [engl. *confidence interval*, CI]: 20,56; 23,44), a u kombinaciji s fulvestrantom 23,7 ms (90 % CI: 22,31; 25,08), pri geometrijskom srednjem C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s 34,7 ms (90 % CI: 31,64; 37,78) u kombinaciji s tamoksifenom (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s ranim rakom dojke postoji slično povećanje QTc intervala ovisno o koncentraciji. Procjenjuje se da je procijenjena srednja vrijednost promjene QTcF intervala od početne vrijednosti niža u bolesnika s ranim rakom dojke liječenih dozom od 400 mg lijeka Kisqali u usporedbi s bolesnicima s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke liječenim dozom od 600 mg lijeka Kisqali.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rani rak dojke

Ispitivanje CLEE011012301C (NATALEE)

Lijek Kisqali ocjenjivan je u kombinaciji s inhibitorom aromataze (IA, letrozolom ili anastrozolom) u odnosu na primjenu samo IA u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III u liječenju predmenopauzalnih/postmenopauzalnih žena, i muškaraca, s HR-pozitivnim, HER2-negativnim ranim rakom dojke anatomske stadija II ili III bez obzira na status limfnih čvorova, s visokim rizikom povrata bolesti, a koji je bio:

- anatomske stadija IIB-III, ili
- anatomske stadija IIA koji je:
 - imao pozitivne limfne čvorove ili
 - imao negativne limfne čvorove s:
 - histološkim gradusom 3, ili
 - histološkim gradusom 2, s bilo kojim od sljedećih kriterija:
 - $Ki67 \geq 20\%$
 - visoki rizik utvrđen genomskim testiranjem.

Predmenopauzalne žene i muškarci primali su i goserelin. Primjenjujući TNM kriterije, ispitivanje NATALEE je uključivalo bolesnike sa zahvaćenim bilo kojim limfnim čvorom ili, ako nije bilo zahvaćenih limfnih čvorova, s veličinom tumora > 5 cm, ili veličinom tumora 2-5 cm bilo gradusa 2 (i visokim genomskim rizikom ili $Ki67 \geq 20\%$) ili gradusa 3.

Ukupno je 5101 bolesnik, uključujući 20 muških, randomiziran u omjeru 1:1 da prima ili Kisqali 400 mg i IA (n = 2549) ili samo IA (n = 2552). Randomizacija liječenja bila je stratificirana prema anatomske stadiju (skupina stadija II [n = 2154 (42,2 %)] u odnosu na skupinu stadija III [n = 2947 (57,8 %)]), prethodnom liječenju (neoadjuvantna/adjuvantna kemoterapija Da [n = 4432 (86,9 %)] u odnosu na Ne [n = 669 (13,1 %)]), menopauzalni status (predmenopauzalne žene i muškarci [n = 2253 (44,2 %)] u odnosu na postmenopauzalne žene [n = 2848 (55,8 %)] i regiji (Sjeverna Amerika / Zapadna Europa / Oceanija [n = 3128 (61,3 %)] u odnosu na ostatak svijeta [n = 1973 (38,7 %)]). Kisqali se davao peroralno u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega je slijedilo 7 dana bez liječenja, u kombinaciji s letrozolom 2,5 mg ili anastrozolom 1 mg peroralno jedanput na dan tijekom 28 dana. Goserelin se primjenjivao u dozi od 3,6 mg kao injektabilni potkožni implantat koji se primjenjuje 1. dana svakog ciklusa od 28 dana. Terapija lijekom Kisqali nastavila se do dovršetka trogodišnjeg liječenja od datuma randomizacije (otprilike 39 ciklusa).

Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su medijan dobi od 52 godine (raspon od 24 do 90). 15,2 % bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starije, uključujući 123 bolesnika (2,4 %) u dobi od 75 i više godina. Uključeni bolesnici bili su bijelci (73,4 %), Azijati (13,2 %) i crnci ili Afroamerikanci (1,7 %). Svi su bolesnici imali ECOG funkcionalno stanje 0 ili 1. Ukupno je 88,2 % bolesnika primalo kemoterapiju kao neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju, a 71,6 % je primalo endokrinu terapiju kao neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Mjera primarnog ishoda za ispitivanje bilo je preživljenje bez invazivne bolesti (engl. *invasive disease-free survival*, iDFS) definirano kao vrijeme od randomizacije do prve pojave: lokalnog recidiva invazivnog raka dojke, regionalnog invazivnog recidiva, udaljenog recidiva, smrti (bilo kojeg uzroka), kontralateralnog invazivnog raka dojke ili drugog primarnog invazivnog raka koji nije rak dojke (isključujući karcinom bazalnih ili pločastih stanica kože).

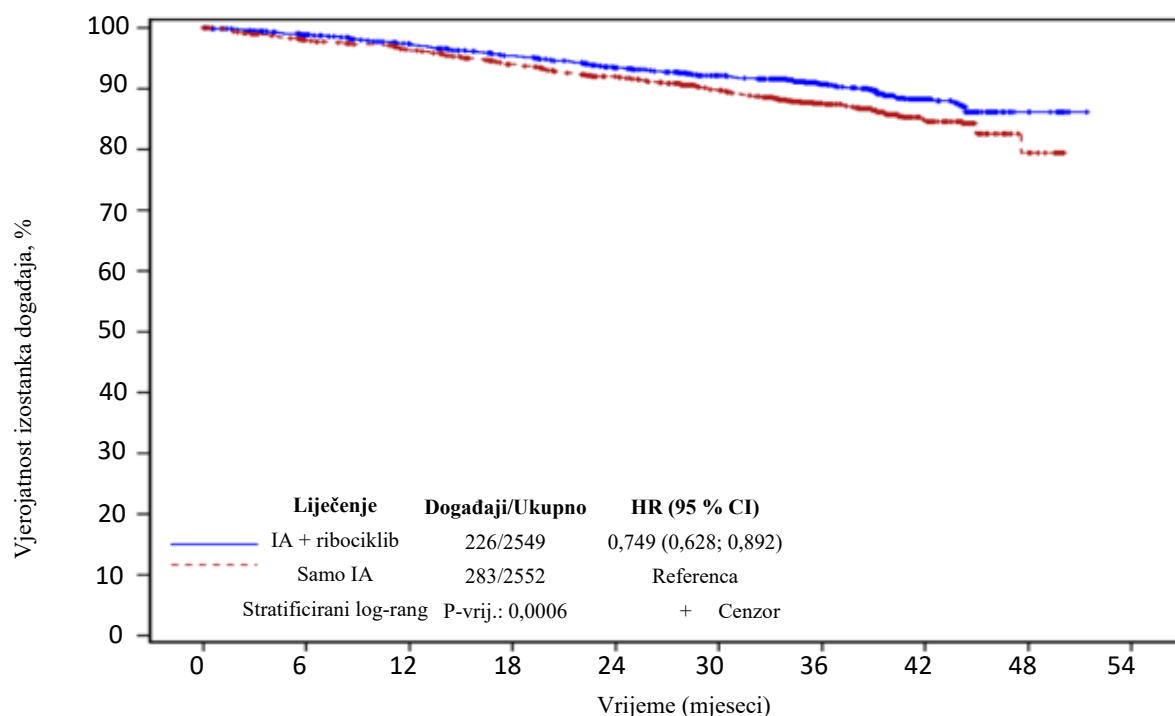
Mjera primarnog ishoda u ispitivanju ostvarena je kod primarne analize (zaključni datum 11. siječnja 2023.). Statistički značajno poboljšanje iDFS-a (HR: 0,748, 95 % CI: 0,618; 0,906; jednostrana p-vrijednost stratificiranog log-rang testa 0,0014) dokazano je u bolesnika koji su primali lijek Kisqali zajedno s IA-om u odnosu na samo IA. Zabilježeni su dosljedni rezultati u svim podskupinama anatomske stadija, menopauzalnog statusa, regije, statusa limfnih čvorova, dobi, rase te prethodnog adjuvantnog/neoadjuvantnog kemoterapijskog ili hormonskog liječenja.

Podaci iz sljedeće analize (zaključni datum 21. srpnja 2023.) sažeti su u Tablici 8., a Kaplan-Meierova krivulja za iDFS prikazana je na Slici 1. Medijan trajanja liječenja u vrijeme konačne analize iDFS-a bio je približno 30 mjeseci, a medijan vremena praćenja za iDFS 33,3 mjeseca u obje ispitivane skupine. Podaci o ukupnom preživljenju (OS) i dalje nisu dovoljno zreli. Umrle su ukupno 172 bolesnika (3,5 %) (83/2525 u skupini koja je primala ribociklib u odnosu na 89/2442 u skupini koja je primala samo IA, HR 0,892, 95 % CI: 0,661; 1,203).

Tablica 8 NATALEE – Rezultati u pogledu djelotvornosti (iDFS) na temelju ispitivačeve procjene (FAS) (zaključni datum 21. srpnja 2023.)

	Kisqali zajedno s IA-om* N = 2549	IA N = 2552
Preživljenje bez invazivne bolesti (iDFS^a)		
Broj bolesnika s događajem (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-vrijednost ^b	0,0006	
iDFS u 36. mjesecu (%; 95 % CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika.		
^a iDFS definiran kao vrijeme od randomizacije do prve pojave: lokalnog recidiva invazivnog raka dojke, regionalnog invazivnog recidiva, udaljenog recidiva, smrti (bilo kojeg uzroka), kontralateralnog invazivnog raka dojke ili drugog primarnog invazivnog raka koji nije rak dojke (isključujući karcinom bazalnih ili pločastih stanica kože)		
^b nominalna p-vrijednost dobivena je iz jednostranog stratificiranog log-rang testa.		
* Letrozol ili anastrozol		

Slika 1 NATALEE – Kaplan-Meierov dijagram iDFS-a na temelju ispitivačke procjene (zaključni datum 21. srpnja 2023.)



IA + ribociklib	2549	2350	2273	2204	2100	1694	1111	368	21	0
Samo IA	2552	2241	2169	2080	1975	1597	1067	354	26	0

IA = inhibitor aromataze (letrozol ili anastrozol)

P-vrijednost iz stratificiranog log-rang testa je jednostrana.

Bilo je 204 (8,0 %) događaja preživljenja bez udaljene bolesti (engl. *distant disease-free survival*, DDFS) u skupini koja je primala lijek Kisqali zajedno s IA-om u usporedbi s 256 (10 %) događaja u skupini koja je primala samo IA (HR: 0,749, 95 % CI: 0,623; 0,900).

Uznappedovali rak dojke

Ispitivanje CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Lijek Kisqali je bio ocijenjen u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitalo liječenje postmenopauzalnih žena s uznappedovalim HER2-negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor, koje prethodno nisu primale terapiju za uznappedovalu bolest, u kombinaciji s letrozolom, u odnosu na liječenje samim letrozolom.

Ukupno je 668 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 da primaju ili kombinaciju lijeka Kisqali od 600 mg i letrozol (n = 334) ili kombinaciju placebo i letrozol (n = 334), stratificirano prema prisutnosti metastaza u jetri i/ili plućima (Da [n = 292 (44 %)] u odnosu na Ne [n = 376 (56 %)]). Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti bile su uravnotežene i usporedive između ispitivanih skupina. Lijek Kisqali se davao peroralno u dozi od 600 mg dnevno tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega je uslijedilo 7 dana bez liječenja u kombinaciji s letrozolom 2,5 mg jedanput na dan tijekom 28 dana. Bolesnici nisu smjeli prijeći s placeba na lijek Kisqali tijekom ispitivanja ili nakon progresije bolesti.

Medijan dobi bolesnika uključenih u ovo ispitivanje bio je 62 godine (raspon od 23 do 91). 44,2 % bolesnika imalo je 65 godina ili više, što uključuje i 69 bolesnika koji su bili stariji od 75 godina. Uključeni bolesnici bili su bijele rase (82,2 %), Azijatkinje (7,6 %) i crne rase (2,5 %). Svi su bolesnici imali funkcionalni status mjeren prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 ili 1. U skupini koja je primala lijek Kisqali, 46,6 % bolesnika prethodno je primalo kemoterapiju kao neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju, a 51,3 % primalo je antihormonsku terapiju kao neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju prije uključanja u

ispitivanje. 34,1 % bolesnika bilo je *de novo*. 22,0 % bolesnika imalo je bolest koja je zahvaćala samo kosti, a 58,8 % bolesnika imalo je visceralnu bolest. Bolesnici s prethodnom (neo)adjuvantnom terapijom anastrozolom ili letrozolom morali su dovršiti tu terapiju najmanje 12 mjeseci prije randomizacije u ispitivanju.

Primarna analiza

Mjera primarnog ishoda za ispitivanje ostvarena je u planiranoj interim analizi provedenoj nakon opažanja 80 % ciljanih događaja preživljenja bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) koristeći Kriterije za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), na temelju procjene ispitivača u cjelokupnoj populaciji (svih randomiziranih bolesnika) te potvrđeno maskiranom neovisnom središnjom radiološkom procjenom.

Rezultati djelotvornosti pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kombinaciji s letrozolom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u kombinaciji s letrozolom u potpunom skupu podataka za analizu (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR] od 0,556, 95 % CI: 0,429; 0,720, p-vrijednost jednostranog stratificiranog log-rang testa 0,00000329) s klinički važnim terapijskim učinkom.

Podaci o općem zdravstvenom stanju / kvaliteti života pokazali su da nema relevantne razlike između skupine koja je primala lijek Kisqali u kombinaciji s letrozolom i one koja je primala placebo u kombinaciji s letrozolom.

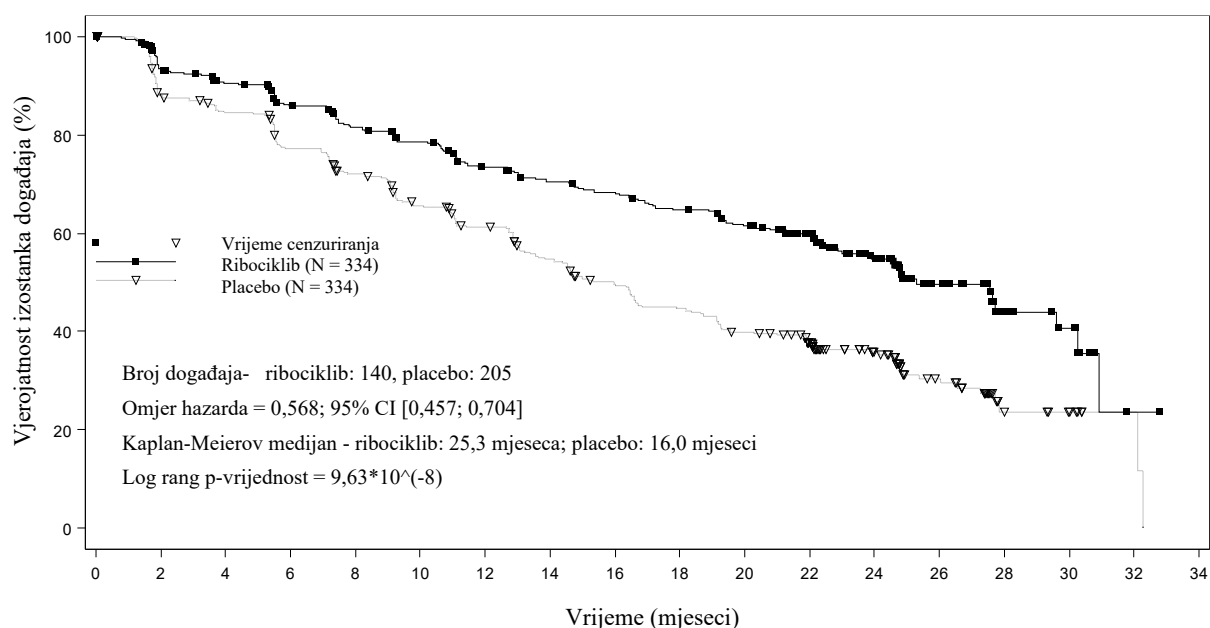
Kasniji ažurirani podaci o djelotvornosti (zaključni datum 2. siječnja 2017.) navedeni su u Tablicama 9 i 10.

Medijan PFS-a bio je 25,3 mjeseca (95 % CI: 23,0; 30,3) za bolesnike liječene ribociklibom u kombinaciji s letrozolom te 16,0 mjeseci (95 % CI: 13,4; 18,2) za bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s letrozolom. U 54,7 % bolesnika koji su primali ribociklib u kombinaciji s letrozolom bilo je procijenjeno da nije bilo progresije nakon 24 mjeseca u usporedbi s 35,9 % u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s letrozolom.

Tablica 9 MONALEESA-2 - Rezultati djelotvornosti (PFS) na temelju radiološke procjene ispitivača (zaključni datum 2. siječnja 2017.)

	Ažurirana analiza	
	Kisqali u kombinaciji s letrozolom N = 334	Placebo u kombinaciji s letrozolom N = 334
Preživljenje bez progresije		
Medijan PFS-a [mjeseci] (95 % CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-vrijednost ^a	9,63×10 ⁻⁸	
CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika		
^a p-vrijednost dobivena je iz jednostranog stratificiranog log-rang testa.		

Slika 2 MONALEESA-2 - Kaplan-Meierov dijagram PFS-a na temelju procjene ispitivača (zaključni datum 2. siječnja 2017.)



Broj bolesnika još pod rizikom																		
Vrijeme	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociklib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Serijska analiza PFS-a za unaprijed utvrđene podskupine provedena je na temelju prognostičkih čimbenika i početnih karakteristika da bi se istražila interna dosljednost terapijskog učinka. Opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist skupine koja je primala lijek Kisqali u kombinaciji s letrozolom u svim pojedinačnim podskupinama bolesnika prema dobi, rasi, prethodnoj adjuvantnoj ili neoadjuvantnoj kemoterapiji ili hormonskim terapijama, zahvaćenosti jetre i/ili pluća i metastatskoj bolesti koja zahvaća samo kosti. To je bilo očito za bolesnike s metastazama na jetri i/ili plućima (HR od 0,561 [95 % CI: 0,424; 0,743], medijan preživljenja bez progresije [mPFS] 24,8 mjeseci za lijek Kisqali u kombinaciji s letrozolom u odnosu na 13,4 mjeseca za sam letrozol), ili bez metastaza na jetri i/ili plućima (HR od 0,597 [95 % CI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 mjeseci, u odnosu na 18,2 mjeseca).

Ažurirani rezultati za stope ukupnog odgovora i kliničke koristi prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10 MONALEESA-2 - Rezultati djelotvornosti (ORR, CBR) na temelju procjene ispitivača (zaključni datum 2. siječnja 2017.)

Analiza	Kisqali plus letrozol (%, 95 % CI)	Placebo plus letrozol (%, 95 % CI)	p-vrijednost ^c
Potpuni skup podataka za analizu	N = 334	N = 334	
Stopa ukupnog odgovora ^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Stopa kliničke koristi ^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Bolesnici s mjerljivom bolešću	n = 257	n = 245	
Stopa ukupnog odgovora ^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Stopa kliničke koristi ^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

^a ORR (engl. *overall response rate*): Stopa ukupnog odgovora = udio bolesnika s potpunim odgovorom + djelomičnim odgovorom
^b CBR (engl. *clinical benefit rate*): Stopa kliničke koristi = udio bolesnika s potpunim odgovorom + djelomičnim odgovorom (+ stabilna bolest ili nepotpuni odgovor / neprogresivna bolest ≥ 24 tjedna)
^c p-vrijednosti dobivene su iz jednostranog Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa

Završna analiza OS-a

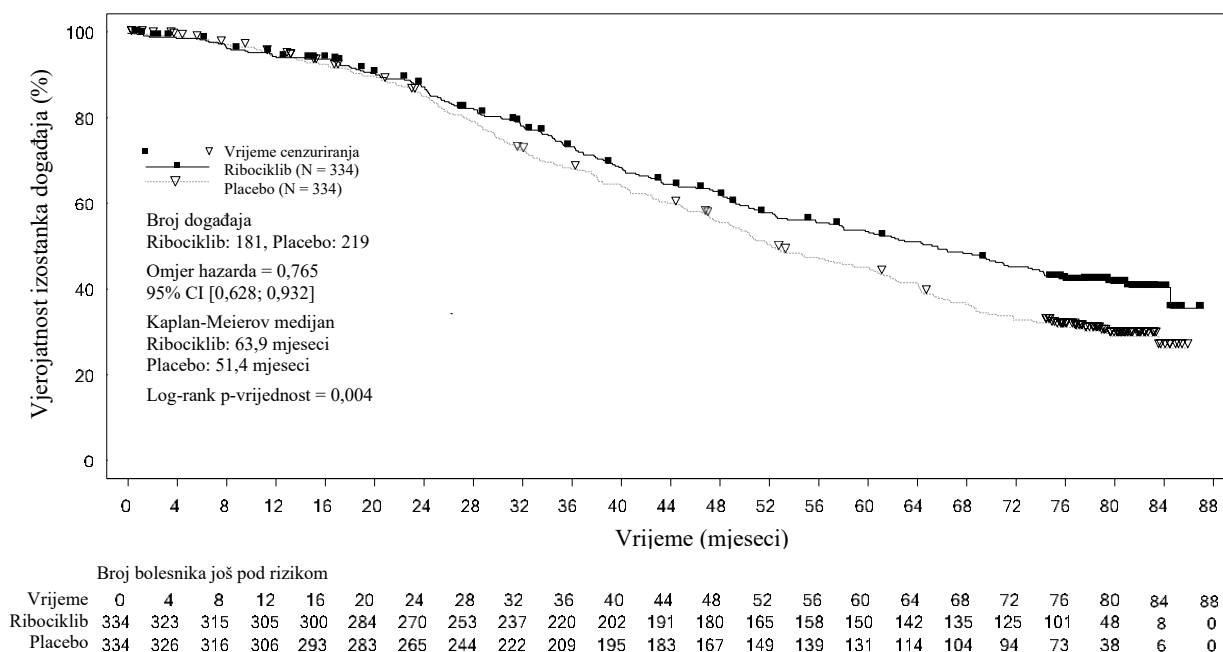
Rezultati iz ove završne analize OS-a na cjelokupnoj ispitivanoj populaciji navedeni su u Tablici 11 i Slici 3.

Tablica 11 MONALEESA-2 – Rezultati djelotvornosti (OS) (zaključni datum 10. lipnja 2021.)

Ukupno preživljenje, cjelokupna ispitivana populacija	Kisqali plus letrozol N = 334	Placebo plus letrozol N = 334
Broj događaja – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Medijan OS-a [mjeseci] (95 % CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Omjer hazarda ^a (95 % CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-vrijednost ^b	0,004	
Stopa OS-a bez događaja, (%) (95 % CI)		
24 mjeseca	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 mjeseci	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 mjeseca	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

CI = interval pouzdanosti
^a Omjer hazarda dobiven je iz stratificiranog Coxovog PH modela
^b p-vrijednost dobivena je iz jednostranog log-rang testa ($p < 0.0219$ radi dokazivanja superiorne učinkovitosti). Stratifikacija je provedena prema statusu metastaza u plućima i/ili jetri po IRT-u

Slika 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meierov dijagram OS-a u cjelokupnoj populaciji (zaključni datum 10. lipnja 2021.)



Log-rank test i Cox PH model stratificirani su prema metastazama u jetri i/ili plućima po IRT-u. Jednostrana P-vrijednost je dobivena iz stratificiranog log-rang testa.

Ispitivanje CLEEO11E2301(MONALEESA-7)

Lijek Kisqali je bio ocijenjen u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitalo liječenje predmenopauzalnih i perimenopauzalnih žena s uznapredovalim HER2-negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor u kombinaciji s NSAI-jem ili tamoksifenom i goserelinom u odnosu na placebo u kombinaciji s NSAI-jem ili tamoksifenom i goserelinom. Bolesnici u ispitivanju MONALEESA-7 nisu prethodno primali endokrinu terapiju za uznapredovali rak dojke.

Ukupno su 672 bolesnika bila randomizirana u omjeru 1:1 da primaju ili lijek Kisqali u dozi od 600 mg zajedno s kombinacijom NSAI/tamoksifen i goserelin ($n = 335$) ili placebo zajedno s kombinacijom NSAI/tamoksifen i goserelin ($n = 337$), stratificirano prema: prisutnosti metastaza u jetri i/ili plućima (Da [$n = 344$ (51,2 %)] u odnosu na Ne [$n = 328$ (48,8 %)]), prethodnoj kemoterapiji za uznapredovalu bolest (Da [$n = 120$ (17,9 %)] u odnosu na Ne [$n = 552$ (82,1 %)]), te kombinaciji u endokrinu terapiji (NSAI i goserelin [$n = 493$ (73,4 %)] u odnosu na tamoksifen i goserelin [$n = 179$ (26,6 %)]). Demografska obilježja i početne karakteristike bolesti bile su uravnotežene i usporedive između ispitivanih skupina. Lijek Kisqali se davao peroralno u dozi od 600 mg dnevno tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega je uslijedilo 7 dana bez liječenja u kombinaciji s NSAI-jem (letrozol 2,5 mg ili anastrozol 1 mg) ili tamoksifenom (20 mg) peroralno jedanput na dan tijekom 28 dana te goserelin (3,6 mg) supkutano svakih 28 dana, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici nisu smjeli prijeći s placeba na lijek Kisqali tijekom ispitivanja ili nakon progresije bolesti. Također, nije bilo dozvoljeno mijenjati kombinaciju u endokrinu terapiji.

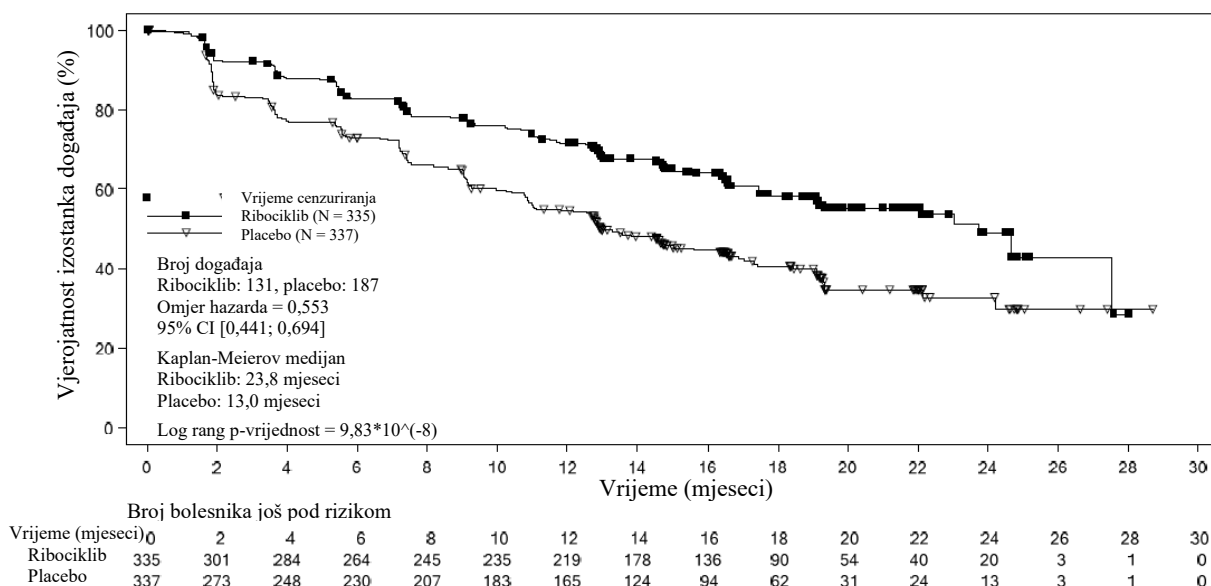
Medijan dobi bolesnika uključenih u ovo ispitivanje bio je 44 godine (raspon od 25 do 58), a 27,7 % bolesnika bilo je mlađe od 40 godina. Većina uključenih bolesnika bila je bijele rase (57,7 %), Azijatkinje (29,5 %) ili crne rase (2,8 %) te su gotovo svi bolesnici (99,0 %) imale početni ECOG funkcionalni status 0 ili 1. Prije uključivanja u ispitivanje, od tih 672 bolesnika, 14 % prethodno je primalo kemoterapiju za metastatsku bolest, 32,6 % bolesnika primalo je kemoterapiju kao adjuvantnu, a 18,0 % kao neoadjuvantnu terapiju. 39,6 % primalo je endokrinu terapiju kao adjuvantnu, a 0,7 % kao neoadjuvantnu terapiju. U ispitivanju E2301, 40,2 % bolesnika imalo je *de novo* metastatsku bolest, 23,7 % imalo je metastatsku bolest koja je zahvaćala samo kosti, a 56,7 % imalo je visceralnu bolest.

Mjera primarnog ishoda za ispitivanje ostvarena je u vrijeme primarne analize provedene nakon opažanja 318 događaja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) na temelju procjene ispitivača uz korištenje kriterija RECIST v1.1, u potpunom skupu podataka za analizu (svih randomiziranih bolesnika). Rezultati primarne djelotvornosti potvrđeni su rezultatima za PFS na temelju maskirane neovisne središnje radiološke procjene. Medijan vremena praćenja u vrijeme primarne analize PFS-a iznosio je 19,2 mjeseci.

U cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, rezultati djelotvornosti pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika koji su primali lijek Kisqali zajedno s kombinacijom NSAI/tamoksifen i goserelin u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo zajedno s kombinacijom NSAI/tamoksifen i goserelin (omjer hazarda 0,553; 95 % CI: 0,441; 0,694, p-vrijednost jednostranog stratificiranog log-rang testa $9,83 \times 10^{-8}$) s klinički važnim terapijskim učinkom. Medijan PFS-a bio je 23,8 mjeseci (95 % CI: 19,2; NP) za bolesnike liječene lijekom Kisqali zajedno s kombinacijom NSAI/tamoksifen i goserelin te 13,0 mjeseci (95 % CI: 11,0;16,4) za bolesnike koji su primali placebo zajedno s kombinacijom NSAI/tamoksifen i goserelin.

Distribucija PFS-a sažeto je prikazana u Kaplan-Meierovoj krivulji za PFS na Slici 4.

Slika 4 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierov dijagram PFS-a na temelju procjene ispitivača u cjelokupnoj populaciji



Rezultati PFS-a temeljeni na maskiranoj neovisnoj središnjoj radiološkoj procjeni nasumično odabranog podskupa podataka od otprilike 40 % randomiziranih bolesnika potvrdili su rezultate primarne djelotvornosti na temelju procjene ispitivača (omjer hazarda 0,427; 95 % CI: 0,288; 0,633).

U vrijeme primarne analize PFS-a podaci o ukupnom preživljenju nisu bili zreli uz 89 (13 %) smrtnih slučajeva (HR 0,916 [95 % CI: 0,601; 1,396]).

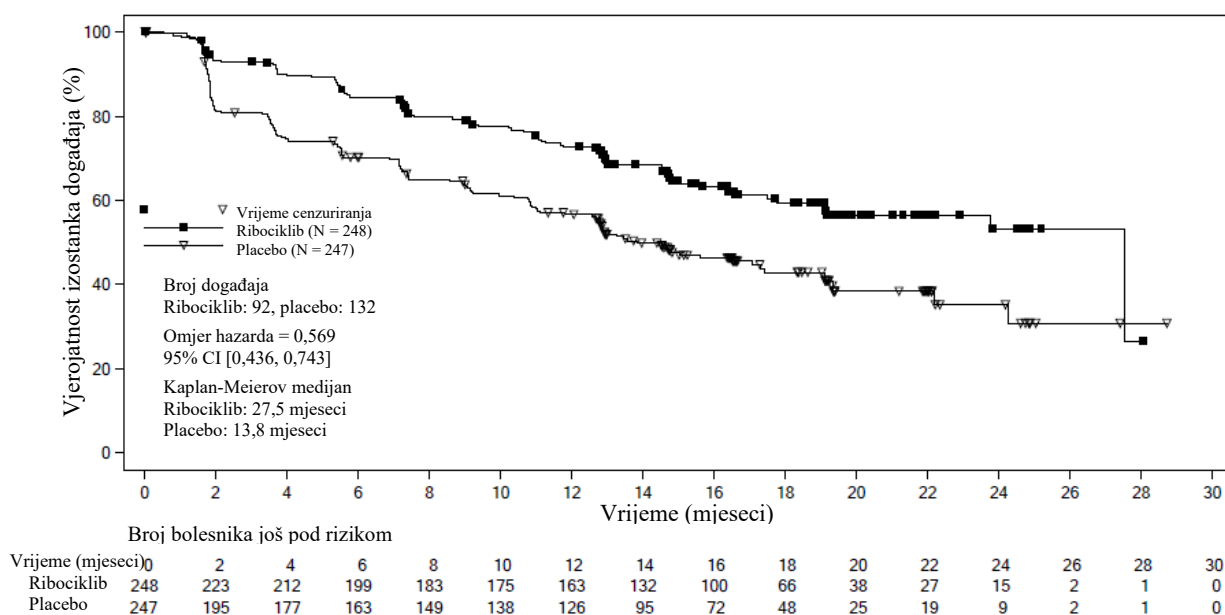
Stopa ukupnog odgovora (ORR) prema procjeni ispitivača temeljenoj na kriterijima RECIST v1.1 bila je viša za skupinu koja je primala lijek Kisqali (40,9 %; 95 % CI: 35,6; 46,2) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (29,7 %; 95 % CI: 24,8; 34,6, $p = 0,00098$). Opažena stopa kliničke koristi (CBR) bila je viša za skupinu koja je primala lijek Kisqali (79,1 %; 95 % CI: 74,8;83,5) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (69,7 %; 95 % CI: 64,8;74,6, $p = 0,002$).

U unaprijed utvrđenoj analizi podskupine od 495 bolesnika koji su primali lijek Kisqali ili placebo u kombinaciji s NSAI-jem i goserelinom, medijan PFS-a bio je 27,5 mjeseci (95 % CI: 19,1; NP) u podskupini koja je primala lijek Kisqali zajedno s NSAI-jem, te 13,8 mjeseci (95 % CI: 12,6; 17,4) u podskupini koja je primala placebo zajedno s NSAI-jem [HR: 0,569; 95 % CI: 0,436; 0,743]. Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 12, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS prikazane su na Slici 5.

Tablica 12 MONALEESA-7 – Rezultati djelotvornosti (PFS) u bolesnika koji su primali NSAI

	Kisqali u kombinaciji s NSAI-jem i goserelinom N = 248	Placebo u kombinaciji s NSAI-jem i goserelinom N = 247
Preživljenje bez progresije^a		
Medijan PFS-a [mjeseci] (95 % CI)	27,5 (19,1; NP)	13,8 (12,6; 17,4)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika; NP = ne može se procijeniti.		
^a PFS na temelju radiološke procjene ispitivača		

Slika 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierov dijagram PFS-a u bolesnika koji su primali NSAI na temelju procjene ispitivača



Rezultati djelotvornosti za stopu ukupnog odgovora (ORR) i stopu kliničke koristi (CBR) prema procjeni ispitivača temeljenoj na kriterijima RECIST v1.1 prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13 MONALEESA-7 – Rezultati djelotvornosti (ORR, CBR) na temelju procjene ispitivača u bolesnika koji su primali NSAI

Analiza	Kisqali u kombinaciji s NSAI-jem i goserelinom (%, 95 % CI)	Placebo u kombinaciji s NSAI-jem i goserelinom (%, 95 % CI)
Potpuni skup podataka za analizu	N = 248	N = 247
Stopa ukupnog odgovora (ORR) ^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Stopa kliničke koristi (CBR) ^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Bolesnici s mjerljivom bolešću	n = 192	n = 199
Stopa ukupnog odgovora ^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Stopa kliničke koristi ^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: udio bolesnika s potpunim odgovorom + djelomičnim odgovorom		
^b CBR: udio bolesnika s potpunim odgovorom + djelomičnim odgovorom + (stabilna bolest ili nepotpuni odgovor / neprogresivna bolest ≥ 24 tjedna)		

Rezultati u podskupini koja je primala lijek Kisqali zajedno s NSAI-jem bili su dosljedni u podskupinama bolesnika prema dobi, rasi, prethodnoj adjuvantnoj / neoadjuvantnoj kemoterapiji ili hormonskim terapijama, zahvaćenosti jetre i/ili pluća i metastatskoj bolesti koja zahvaća samo kosti.

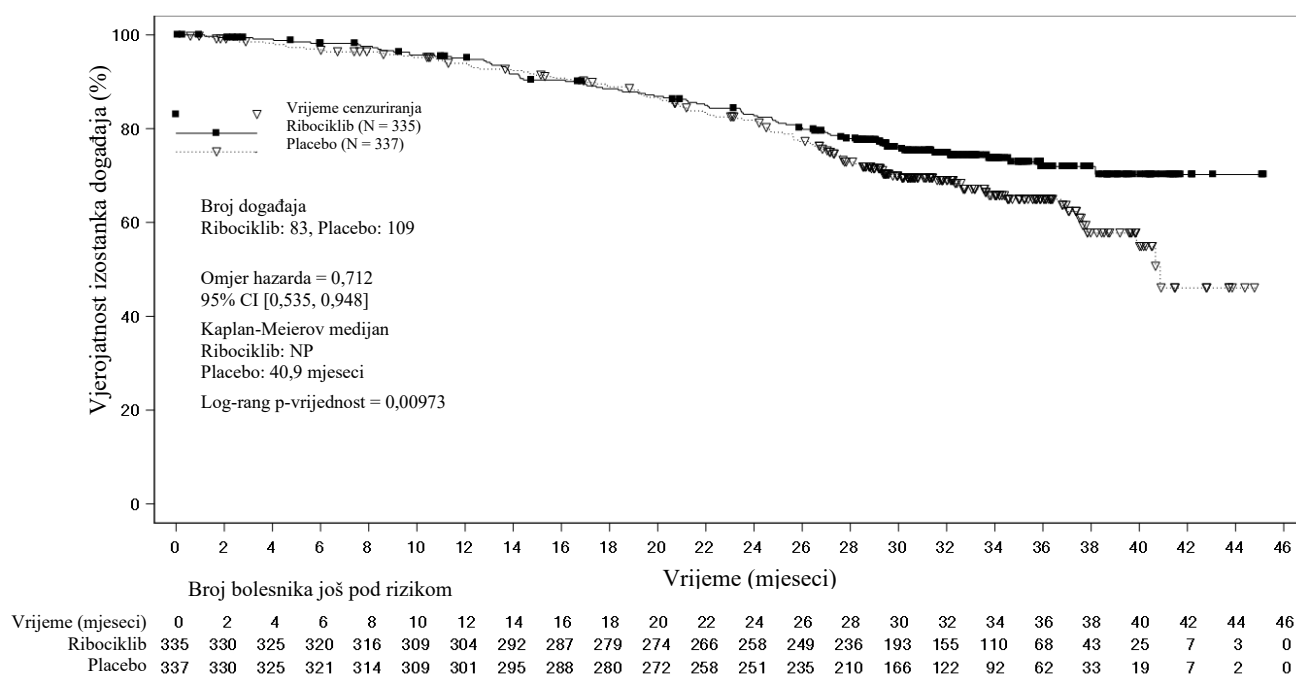
Noviji podaci o ukupnom preživljenju (zaključni datum 30. studenog 2018.) navedeni su u Tablici 14 i Slikama 6 i 7.

U drugoj analizi OS-a mjera ključnog sekundarnog ishoda za ispitivanje ostvarena je demonstrirajući statistički značajno poboljšanje OS-a.

Tablica 14 MONALEESA-7 – Rezultati djelotvornosti (OS) (zaključni datum 30. studenog 2018.)

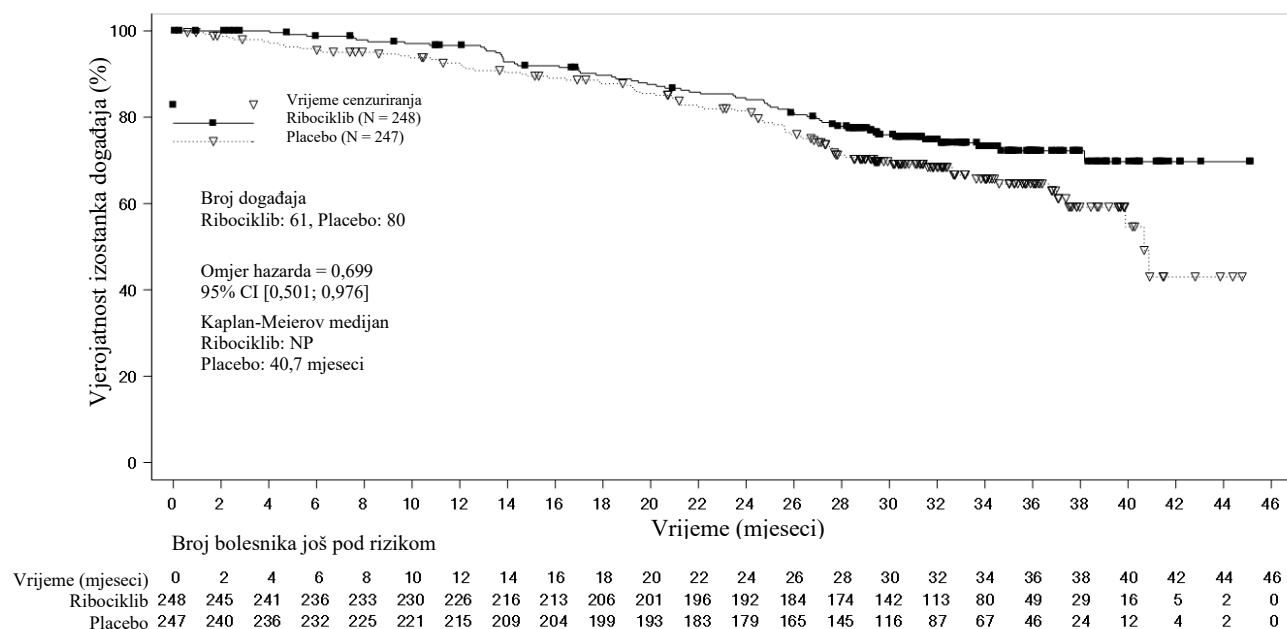
	Ažurirana analiza	
Ukupno preživljenje, cjelokupna ispitivana populacija	Kisqali 600 mg N = 335	Placebo N = 337
Broj događaja – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Medijan OS-a [mjeseci] (95 % CI)	NP (NP, NP)	40,9 (37,8; NP)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-vrijednost ^a	0,00973	
Ukupno preživljenje, NSAI podgrupa	Kisqali 600 mg n = 248	Placebo n = 247
Broj događaja – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Medijan OS-a [mjeseci] (95 % CI)	NP (NP, NP)	40,7 (37,4; NP)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI = interval pouzdanosti, NP = ne može se procijeniti, N = broj bolesnika;		
^a p-vrijednost dobivena je iz jednostranog log-rang testa stratificiranog prema metastazama u jetri i/ili plućima, prethodnoj kemoterapiji za uznapredovalu bolest, te endokrinom partneru po IRT-u (tehnologija interaktivnog odgovora, engl. <i>interactive response technology</i>)		

Slika 6 MONALEESA-7: Kaplan-Meierov dijagram završne OS analize (zaključni datum 30. studenog 2018.)



Log-rang test i Cox model stratificirani su prema metastazama u jetri i/ili plućima, prethodnoj kemoterapiji za uznapredovalu bolest, te kombinacijskom endokrinom partneru po IRT-u.

Slika 7 MONALEESA-7: Kaplan-Meierov dijagram završne OS analize u bolesnika koji su primali NSAI (zaključni datum 30. studenog 2018.)



Omjer hazarda je baziran na nestratificiranom Cox modelu.

Nadalje, vjerojatnost progresije na iduću liniju terapije ili smrti (PFS2) u bolesnika koji su prethodno primali ribociclib u ispitivanju bila je niža u usporedbi s bolesnicima u placebo skupini s HR-om od 0,692 (95 % CI: 0,548; 0,875) u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji. Medijan PFS2-a bio je 32,3 mjeseca (95 % CI: 27,6; 38,3) u skupini koja je primala placebo i nije bio dosegnut (95 % CI: 39,4; NP) u skupini koja je primala ribociclib. Slični rezultati bili su opaženi za NSAI podgrupu, s HR-om od 0,660 (95 % CI: 0,503; 0,868) i medijanom PFS2-a od 32,3 mjeseca (95 % CI: 26,9; 38,3)

u skupini koja je primala placebo u odnosu na skupinu koja je primala ribociklib u kojoj PFS2 nije dosegnut (95 % CI: 39,4; NP).

Ispitivanje CLEEO11F2301 (MONALEESA-3)

Lijek Kisqali je bio ocijenjen u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III randomiziranom u omjeru 2:1 u kojem se ispitivalo 726 postmenopauzalnih žena s uznapredovalim HER2-negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor, koje prethodno nisu primale endokrino liječenje ili su primile samo jednu liniju prethodnog endokrinog liječenja, u kombinaciji s fulvestrantom u odnosu na samo fulvestrant.

Medijan dobi bolesnika uključenih u ovo ispitivanje bio je 63 godine (raspon od 31 do 89). 46,7 % bolesnika bilo je starije od 65 godina, što uključuje 13,8 % bolesnika koji su bili stariji od 75 godina. Uključeni bolesnici bili su bijele rase (85,3%), Azijatkinje (8,7 %) i crne rase (0,7 %) te su gotovo svi bolesnici (99,7 %) imali ECOG funkcionalni status 0 ili 1. U ovom su ispitivanju sudjelovali bolesnici liječeni terapijom u prvoj i drugoj liniji (od kojih je 19,1 % imalo *de novo* metastatsku bolest). Prije uključivanja u ispitivanje, 42,7 % bolesnika prethodno je primalo kemoterapiju kao adjuvantnu i 13,1 % kao neoadjuvantnu terapiju, dok je 58,5 % primalo endokrinu terapiju kao adjuvantnu i 1,4 % kao neoadjuvantnu terapiju, te je 21 % prethodno primalo endokrinu terapiju za uznapredovali rak dojke. U ispitivanju F2301, 21,2 % imalo je bolest koja je zahvaćala samo kosti, a 60,5 % imalo je visceralnu bolest.

Primarna analiza

Mjera primarnog ishoda za ispitivanje ostvarena je u vrijeme primarne analize provedene nakon zabilježenog 361 događaja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) na temelju procjene ispitivača uz korištenje kriterija RECIST v1.1, u potpunom skupu podataka za analizu (svih randomiziranih bolesnika, zaključni datum 3. studenoga 2017.). Medijan vremena praćenja u vrijeme primarne analize PFS-a iznosio je 20,4 mjeseca.

Rezultati primarne djelotvornosti pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika koji su primali lijek Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u kombinaciji s fulvestrantom u potpunom skupu podataka za analizu (omjer hazarda 0,593, 95 % CI: 0,480; 0,732, p-vrijednost jednostranog stratificiranog log-rang testa $4,1 \times 10^{-7}$), uz procijenjeno smanjenje relativnog rizika od progresije bolesti ili smrti od 41 % u korist skupine koja je primala lijek Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom.

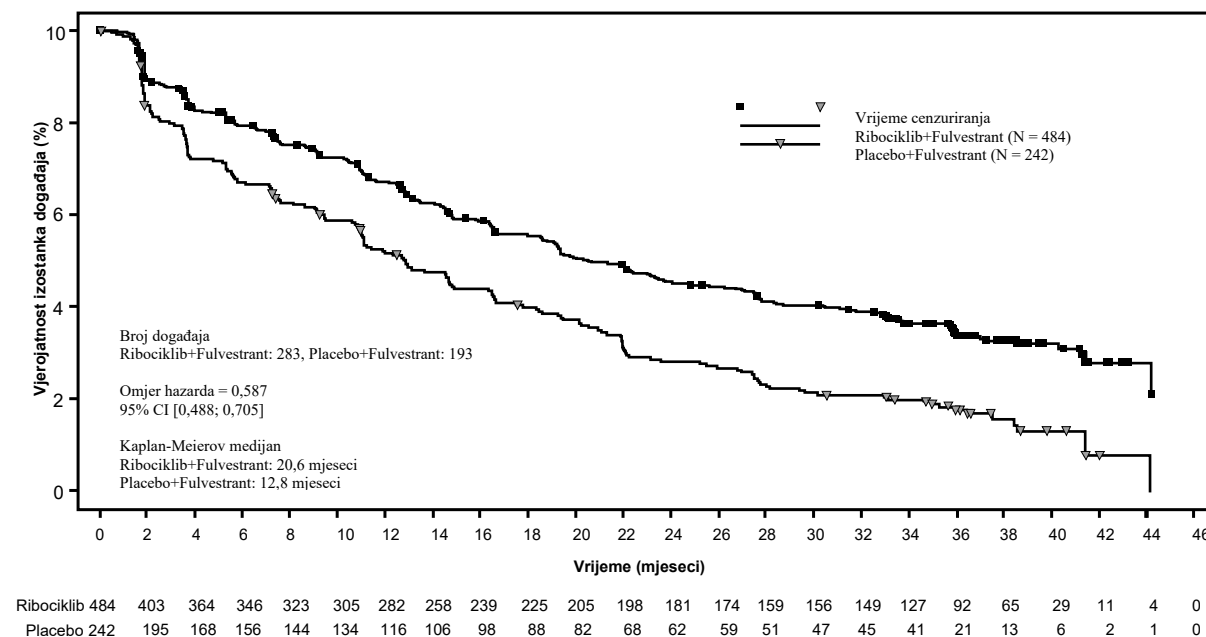
Rezultati primarne djelotvornosti potvrđeni su maskiranom neovisnom središnjom radiološkom procjenom putem nasumične središnje revizije 40 % podskupa slikovnih podataka (omjer hazarda 0,492; 95 % CI: 0,345; 0,703).

Deskriptivno ažuriranje PFS-a provedeno je u vrijeme druge interim analize OS-a te su ažurirani rezultati PFS-a u cjelokupnoj populaciji i podskupinama na temelju prethodne endokrine terapije sažeto prikazani u Tablici 15 i Kaplan-Meierovoj krivulji prikazanoj na Slici 8.

Tablica 15 MONALEESA-3 (F2301) – Ažurirani rezultati za PFS na temelju procjene ispitivača (zaključni datum 3. lipnja 2019.)

	Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom N = 484	Placebo u kombinaciji s fulvestrantom N = 242
Preživljenje bez progresije u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji		
Broj događaja- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Medijan PFS-a [mjeseci] (95 % CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Podskupina liječena u prvoj liniji ^a	Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom n = 237	Placebo u kombinaciji s fulvestrantom n = 128
Broj događaja- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Medijan PFS-a [mjeseci] (95 % CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Podskupina liječena u drugoj liniji ili ranom relapsu ^b	Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom n = 237	Placebo u kombinaciji s fulvestrantom n = 109
Broj događaja- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Medijan PFS-a [mjeseci] (95 % CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,571 (0,443; 0,737)	
CI = interval pouzdanosti		
^a bolesnici s <i>de novo</i> uznapredovalim rakom dojke koji prethodno nisu primali endokrinu terapiju i bolesnici koji su imali relaps 12 mjeseci nakon dovršetka (neo)adjuvantne endokrine terapije.		
^b bolesnici koji su imali relaps bolesti tijekom adjuvantne terapije ili unutar 12 mjeseci od dovršetka (neo)adjuvantne endokrine terapije i bolesnici koji su imali progresiju nakon jedne linije endokrine terapije za uznapredovalu bolest.		

Slika 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meierov dijagram PFS-a na temelju procjene ispitivača (FAS) (zaključni datum 3. lipnja 2019.)



Rezultati djelotvornosti za stopu ukupnog odgovora (ORR) i stopu kliničke koristi (CBR) prema procjeni ispitivača na temelju kriterija RECIST v1.1 prikazani su u Tablici 16.

Tablica 16 MONALEESA-3 – Rezultati djelotvornosti (ORR, CBR) na temelju procjene ispitivača (zaključni datum 3. studenoga 2017.)

Analiza	Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom (%, 95 % CI)	Placebo u kombinaciji s fulvestrantom (%, 95 % CI)
Potpuni skup podataka za analizu	N = 484	N = 242
Stopa ukupnog odgovora (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Stopa kliničke koristi (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Bolesnici s mjerljivom bolešću	n = 379	n = 181
Stopa ukupnog odgovora^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Stopa kliničke koristi^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR: udio bolesnika s potpunim odgovorom + djelomičnim odgovorom ^b CBR: udio bolesnika s potpunim odgovorom + djelomičnim odgovorom + (stabilna bolest ili nepotpuni odgovor / neprogresivna bolest $\geq$ 24 tjedna)		

Omjeri hazarda temeljeni na unaprijed utvrđenoj analizi podskupina bolesnika liječenih lijekom Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom pokazali su dosljednu korist u različitim podskupinama bolesnika prema dobi, prethodnom liječenju (rane ili uznapredovale bolesti), prethodnoj adjuvantnoj / neoadjuvantnoj kemoterapiji ili hormonskim terapijama, zahvaćenosti jetre i/ili pluća i metastatskoj bolesti koja zahvaća samo kosti.

Analiza OS-a

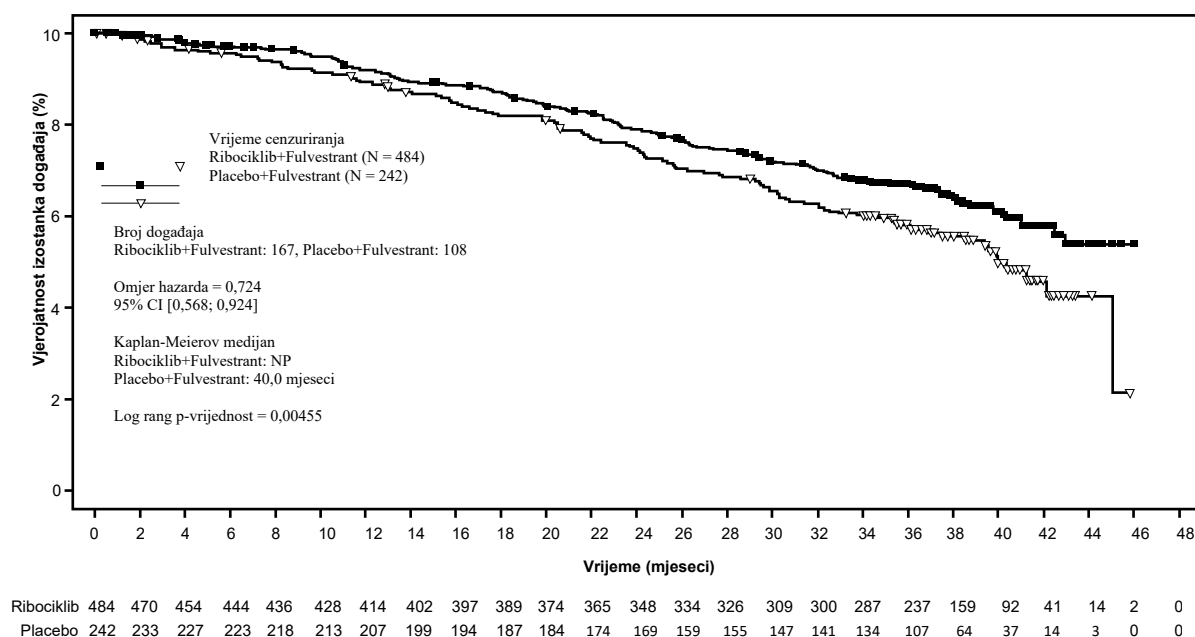
U drugoj analizi OS-a ispitivanje je postiglo mjeru sekundarnog ishoda, dokazavši statistički značajno poboljšanje OS-a.

Rezultati ove završne analize OS-a na cjelokupnoj ispitivanoj populaciji i analize podskupina prikazani su u Tablici 17 i Slici 9.

Tablica 17 MONALEESA-3 (F2301) – Rezultati djelotvornosti (OS) (zaključni datum 3. lipnja 2019.)

	Kisqali u kombinaciji s fulvestrantom	Placebo u kombinaciji s fulvestrantom
Cjelokupna ispitivana populacija	N = 484	N = 242
Broj događaja - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Medijan OS-a [mjeseci] (95 % CI)	NP, (NP, NP)	40 (37, NP)
HR (95 % CI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p-vrijednost ^b	0,00455	
Podskupina liječena u prvoj liniji	n = 237	n = 128
Broj događaja - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95 % CI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Podskupina liječena u drugoj liniji ili ranom relapsu	n = 237	n = 109
Broj događaja - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95 % CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	
NP = Ne može se procijeniti		
^a Omjer hazarda dobiven je iz Coxovog PH modela stratificiranog prema metastazama u plućima i/ili jetri, prethodnoj endokrinoj terapiji.		
^b Jednostrana p-vrijednost dobivena je iz log-rang testa stratificiranog prema metastazama u plućima i/ili jetri, prethodnoj endokrinoj terapiji po IRT-u. p-vrijednost je jednostrana i uspoređena je u odnosu na prag od 0,01129 određen Lan-DeMetsovom (O'Brien-Fleming) funkcijom distribucije alfe za ukupnu razinu značajnosti od 0,025.		
^c Omier hazarda dobiven je iz nestratificiranog Coxovog PH modela.		

Slika 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meierov dijagram OS-a (potpuni skup podataka za analizu [FAS]) (zaključni datum 3. lipnja 2019.)



Log-rang test i Coxov model stratificirani su prema metastazama u plućima i/ili jetri, prethodnoj kemoterapiji za uznapredovalu bolest i endokrinom lijeku u kombinaciji po IRT-u

Vrijeme do progresije na idućoj liniji terapije ili do smrti (PFS2) u bolesnika u skupini koja je primala lijek Kisqali bilo je duže u usporedbi s bolesnicima u skupini koja je primala placebo (HR: 0,670 [95 % CI: 0,542; 0,830]) u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji. Medijan PFS2-a bio je 39,8 mjeseci (95 % CI: 32,5; NP) za skupinu koja je primala lijek Kisqali i 29,4 mjeseca (95 % CI: 24,1; 33,1) za skupinu koja je primala placebo.

Ispitivanje CLEE011A3201C (RIGHT Choice)

RIGHT Choice bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II (N = 222) u kojem se uspoređivala kombinacija ribocikliba, NSAI-ja (letrozola ili anastrozola) i goserelina (n = 112) s kombiniranom kemoterapijom (docetaksel i kapecitabin, paklitaksel i gemcitabin ili kapecitabin i vinorelbin, n = 110) u predmenopauzalnih/perimenopauzalnih žena s HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim rakom dojke kod kojih je bila indicirana kombinirana kemoterapija. Bolesnice nisu prethodno primale hormonsku terapiju, osim agonista LHRH-a, niti kemoterapiju za uznapredovali rak dojke.

Mjera primarnog ishoda, preživljenje bez progresije bolesti (PFS), ostvarena je u vrijeme primarne analize (zaključni datum 12. travnja 2022.), uz statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala ribociklib u kombinaciji s NSAI-jem u usporedbi sa skupinom koja je primala kombiniranu kemoterapiju (HR: 0,536; 95 % CI: 0,363; 0,793; p-vrijednost jednostranog stratificiranog log-rang testa = 0,000727). Medijan PFS-a bio je 24,0 mjeseca u skupini koja je primala ribociklib u kombinaciji s NSAI-jem u odnosu na 12,3 mjeseca u skupini koja je primala kombiniranu kemoterapiju.

Mjere sekundarnog ishoda uključivale su stopu ukupnog odgovora (ORR) i vrijeme do odgovora prema procjeni lokalnog ispitivača bez slikovne potvrde. Nepotvrđeni ORR iznosio je 65,2 % u skupini koja je primala ribociklib u kombinaciji s NSAI-jem u odnosu na 60,0 % u skupini koja je primala kombiniranu kemoterapiju. Medijan vremena do odgovora bio je 4,9 mjeseci u skupini koja je primala ribociklib u kombinaciji s NSAI-jem u odnosu na 3,2 mjeseca u skupini koja je primala kombiniranu kemoterapiju.

Podaci o OS-u nisu bili dovoljno zreli na konačni zaključni datum prikupljanja podataka (10. svibnja 2023.), uz 34 smrtna slučaja (30,4 %) u skupini koja je primala ribociklib u kombinaciji s NSAI-jem i 29 smrtnih slučajeva (26,4 %) u skupini koja je primala kombiniranu kemoterapiju. Medijan OS-a nije dosegnut ni u skupini koja je primala ribociklib u kombinaciji s NSAI-jem (95 % CI: 38,6 mjeseci; NP) ni u skupini koja je primala kombiniranu kemoterapiju (95 % CI: 30,8 mjeseci; NP); HR: 0,92; 95 % CI: 0,56; 1,52.

Starije osobe

Od svih bolesnika koji su primali lijek Kisqali u ispitivanjima MONALEESA-2 i MONALEESA-3, udio bolesnika ≥ 65 godina i ≥ 75 godina bio je reprezentativan (vidjeti dio 5.1). Nisu opažene općenite razlike u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti lijeka Kisqali između ovih bolesnika i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U tri pivotalna ispitivanja (MONALEESA-2, MONALEESA-3 i MONALEESA-7), 510 (53,8 %) bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, 341 (36 %) bolesnik s blagim oštećenjem funkcije bubrega i 97 (10,2 %) bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega liječeno je ribociklibom. Nije bio uključen nijedan bolesnik s teškim oštećenjem funkcije bubrega. PFS rezultati su bili dosljedni kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji su primali ribociklib u početnoj dozi od 600 mg u usporedbi s onima s normalnom bubrežnom funkcijom. Sigurnosni profil općenito je bio dosljedan u svim kohortama stupnja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje CLEE011Q12101

Provedeno je multicentrično ispitivanje faze I/II kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost kombinacije ribocikliba s TOTEM-om u pedijatrijskih (od 4 do < 18 godina, n = 10) i mladih odraslih (od 18 do 20 godina, n = 2) bolesnika s relapsnim ili refraktornim (r/r) neuroblastomom (NB) ili

drugim solidnim tumorima (uključujući alveolarne rabdomiosarkome / rabdomiosarkome, maligne gliome, maligne astrocitome, glioblastome i meduloblastome). U fazi I ispitivanja za određivanje doze dovršene su tri kohorte koje su ispitivale sljedeće režime doziranja u 28-dnevnom ciklusu liječenja: ribociklib 200 mg/m²/dan (od 1. do 21. dana) plus topotekan 0,75 mg/m²/dan i temozolomid 150 mg/m²/dan (od 1. do 5. dana) (istodobno doziranje); ribociklib 100 mg/m²/dan (od 6. do 21. dana) nakon topotekana 0,75 mg/m²/dan i temozolomida 150 mg/m²/dan (od 1. do 5. dana) (sekvencijsko doziranje); ribociklib 100 mg/m²/dan (od 1. do 14. dana) plus topotekan 0,75 mg/m²/dan i temozolomid 100 mg/m²/dan (od 1. do 5. dana) (istodobno doziranje). Bolesnici su imali medijan dobi od 14 godina (n = 12), od kojih je 7 bilo ženskog spola. Nije zabilježen nikakav objektivni odgovor. Maksimalna podnošljiva doza i preporučena doza za fazu II (engl. *recommended phase II dose*, RP2D) nisu mogle biti utvrđene u ovom ispitivanju zbog toksičnosti koja ograničava dozu. Nisu uočeni novi sigurnosni signali.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kisqali u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ribocikliba istraživana je u bolesnika s uznapredovalim rakom nakon peroralnih dnevnih doza od 50 mg do 1200 mg. Zdravi ispitanici primali su jednokratne peroralne doze u rasponu od 400 mg do 600 mg ili ponovljene dnevne doze (8 dana) od 400 mg.

Apsorpcija

Geometrijska srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti ribocikliba nakon jednokratne peroralne doze od 600 mg iznosila je 65,8 % u zdravih ispitanika.

Vrijeme do postizanja C_{max} (T_{max}) nakon peroralne primjene ribocikliba bilo je između 1 i 4 sata. Ribociklib je pokazao povećanja izloženosti (C_{max} i AUC) neznatno veća od proporcionalnih u ispitivanom rasponu doza (od 50 do 1200 mg). Nakon ponovljenog doziranja jedanput na dan, stanje dinamičke ravnoteže općenito je bilo postignuto nakon 8 dana, a ribociklib se akumulirao uz geometrijsku srednju vrijednost omjera akumulacije od 2,51 (raspon: od 0,97 do 6,40).

Učinak hrane

U usporedbi sa stanjem natašte, peroralna primjena jednokratne doze filmom obloženih tableta od 600 mg ribocikliba uz obrok visokog udjela masti i kalorijske vrijednosti nije utjecala na brzinu i opseg apsorpcije ribocikliba.

Distribucija

Vežanje ribocikliba za proteine ljudske plazme *in vitro* iznosilo je otprilike 70 % i bilo je neovisno o koncentraciji (10 do 10 000 ng/ml). Ribociklib je bio jednako distribuiran između crvenih krvnih stanica i plazme uz srednji *in vivo* omjer krv-plazma od 1,04. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) bio je 1090 l na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja ukazala su na to da se ribociklib u ljudi eliminira prvenstveno putem hepatičkog metabolizma uglavnom putem CYP3A4. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 600 mg [¹⁴C] ribocikliba u ljudi, primarni metabolički putevi za ribociklib uključivali su oksidaciju (dealkilaciju, C i/ili N-oksigenaciju, oksidaciju (-2H)) i njihove kombinacije. Konjugati faze II metabolita ribocikliba faze I uključivali su N-acetilaciju, sulfaciju, konjugaciju cisteina, glikozilaciju i glukuronidaciju. Ribociklib je bio glavni cirkulirajući entitet u plazmi izveden iz lijeka. Glavni cirkulirajući metaboliti uključivali su metabolit M13 (CCI284, N-hidroksilacija), M4 (LEQ803, N-demetilacija) i M1 (sekundarni glukuronid). Klinička aktivnost (farmakološka i sigurnosna)

ribocikliba bila je u prvom redu uzrokovana ishodišnim lijekom, uz zanemariv doprinos cirkulirajućih metabolita.

Ribociklib se ekstenzivno metabolizirao, pri čemu je nepromijenjeni lijek predstavljao 17,3 % doze u fecesu, odnosno 12,1 % doze u urinu. Metabolit LEQ803 bio je značajan metabolit u izlučinama i predstavljao je otprilike 13,9 % primijenjene doze u fecesu, odnosno 3,74 % primijenjene doze u urinu. Brojni drugi metaboliti bili su detektirani i u fecesu i u urinu u manjim količinama ($\leq 2,78$ % primijenjene doze).

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost efektivnog poluvijeka u plazmi (na temelju omjera akumulacije) bila je 32,0 sata (63 % CV), a geometrijska srednja vrijednost prividnog oralnog klirensa (CL/F) bila je 25,5 l/h (66 % CV) u stanju dinamičke ravnoteže uz 600 mg u bolesnika s uznapredovalim rakom. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, očekuje se da će izloženost ribociklibu u bolesnika s ranim rakom dojke biti nešto niža nego u bolesnika s uznapredovalim rakom dojke liječenih istom dozom. Geometrijska srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka ($T_{1/2}$) ribocikliba u plazmi kretala se u rasponu od 29,7 do 54,7 sati, a geometrijska srednja vrijednost CL/F ribocikliba bila je u rasponu od 39,9 do 77,5 l/h uz 600 mg u svim ispitivanjima u zdravih ispitanika.

Ribociklib i njegovi metaboliti se eliminiraju uglavnom putem fecesa, a mali dio putem bubrega. U 6 zdravih muških ispitanika, nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C] ribocikliba, 91,7 % ukupne primijenjene radioaktivne doze izlučilo se unutar 22 dana; feces je bio glavni put izlučivanja (69,1 %), a 22,6 % doze izlučilo se u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Ribociklib je pokazao povećanja izloženosti ($C_{\max}$ i AUC) neznatno veća od proporcionalnih u rasponu doze od 50 mg do 1200 mg i nakon jednokratne doze i nakon ponovljenih doza. Ta je analiza ograničena malom veličinom uzorka za većinu kohorti prema dozama, pri čemu većina podataka dolazi iz kohorte koja je primala dozu od 600 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak funkcije bubrega na farmakokinetiku ribocikliba je procjenjivan u ispitivanju oštećenja funkcije bubrega koje je uključivalo 14 zdravih ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (apsolutna vrijednost brzine glomerularne filtracije [engl. *absolute Glomerular Filtration Rate*, aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (aGFR od 60 do < 90 ml/min), 6 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (aGFR od 30 do < 60 ml/min), 7 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (aGFR od 15 do < 30 ml/min) i 3 ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (aGFR < 15 ml/min) uz jednokratnu dozu ribocikliba od 400 mg.

AUC_{inf} se povećao 1,6 puta, 1,9 puta, odnosno 2,7 puta, a $C_{\max}$ se povećao 1,8 puta, 1,8 puta, odnosno 2,3 puta u ispitanika s blagim, umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na izloženost u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Budući da su ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti ribocikliba uključivala veliki udio bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.1), podaci od ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u ispitivanju oštećenja funkcije bubrega također su se uspoređivali s objedinjenim podacima za ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom i blagim oštećenjem funkcije bubrega. U usporedbi s objedinjenim podacima za ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom i blagim oštećenjem funkcije bubrega, AUC_{inf} se povećao 1,6 puta, odnosno 2,2 puta, a $C_{\max}$ se povećao 1,5 puta, odnosno 1,9 puta u ispitanika s umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Faktor razlike za ispitanike s ESRD-om nije bio izračunat zbog malog broja ispitanika, ali rezultati ukazuju na slično ili nešto veće povećanje izloženosti ribociklibu u usporedbi s ispitanicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Učinak funkcije bubrega na farmakokinetiku ribocikliba bio je procijenjen i u oboljelih od uznapredovalog ili metastatskog raka dojke uključenih u ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti gdje su bolesnici dobivali početnu dozu od 600 mg (vidjeti dio 5.1). U analizi farmakokinetičkih podataka za podskupine iz ispitivanja oboljelih od uznapredovalog ili metastatskog raka dojke nakon peroralne primjene 600 mg ribocikliba u obliku jednokratne doze ili ponovljenih doza, AUC_{inf} i C_{max} ribocikliba u bolesnika s blagim ($n = 57$) ili umjerenim ($n = 14$) oštećenjem funkcije bubrega bili su usporedivi s AUC_{inf} i C_{max} u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ($n = 86$), što ukazuje da nema klinički važnog učinka blagog ili umjerenog oštećenja funkcije bubrega na izloženost ribociklibu.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkog ispitivanja u ispitanika bez raka s oštećenjem funkcije jetre, blago oštećenje funkcije jetre nije imalo učinka na izloženost ribociklibu (vidjeti dio 4.2). Srednja vrijednost izloženosti ribociklibu bila je povišena manje nego dvostruko u bolesnika s umjerenim (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR]: 1,44 za C_{max} ; 1,28 za AUC_{inf}) i teškim (GMR: 1,32 za C_{max} ; 1,29 za AUC_{inf}) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 160 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke s normalnom funkcijom jetre i 47 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, blago oštećenje funkcije jetre nije imalo učinka na izloženost ribociklibu, što dodatno podupire rezultate iz specifičnih ispitivanja oštećenja funkcije jetre. Ribociklib nije ispitan u bolesnika s rakom dojke s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Učinak dobi, težine, spola i rase

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nema klinički relevantnih učinaka dobi, tjelesne težine ili spola na sistemsku izloženost ribociklibu zbog kojih bi bila potrebna prilagodba doze. Podaci o razlici u farmakokinetici uzrokovani rasom preograničeni su da bi se mogli izvući zaključci.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ribocikliba procijenjena je u pedijatrijskih ($n = 10$) i mladih odraslih ($n = 2$) bolesnika s relapsnim ili refraktornim neuroblastomom ili drugim solidnim tumorima u dijelu ispitivanja faze I/II za određivanje doze lijeka Kisqali u kombinaciji s TOTEM-om, primijenjenih istodobno ili sekvencijski (vidjeti dio 5.1). Izloženost ribociklibu povećala se s dozom od 100 do 200 mg/m²/dan, pri čemu je T_{max} kod bolesnika bio između 1 i 4 sata. Pri dozi ribocikliba od 100 mg/m²/dan uz istodobno doziranje TOTEM-a, geometrijska srednja vrijednost CL/F u stanju dinamičke ravnoteže za ribociklib iznosila je 35,4 l/h (69 % CV), dok je geometrijska srednja vrijednost omjera akumulacije iznosila 1,06 (53,9 % CV) ($n = 5$).

In vitro podaci o interakcijama

Učinak ribocikliba na enzime citokroma P450

In vitro, u klinički relevantnim koncentracijama ribociklib je reverzibilni inhibitor CYP1A2, CYP2E1 i CYP3A4/5 i vremenski ovisan inhibitor CYP3A4/5. *In vitro* procjene ukazale su da ribociklib nema potencijal inhibiranja aktivnosti CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 u klinički relevantnim koncentracijama. Ribociklib nema potencijal za vremenski ovisnu inhibiciju CYP1A2, CYP2C9 i CYP2D6.

In vitro podaci ukazuju na to da ribociklib nema potencijal induciranja UGT enzima ili CYP enzima CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 putem PXR receptora. Stoga je malo vjerojatno da će lijek Kisqali utjecati na supstrate tih enzima. *In vitro* podaci nisu dostatni da bi se isključio potencijal ribocikliba za induciranje CYP2B6 putem CAR receptora.

Učinak transportera na ribociklib

Ribociklib je supstrat za P-gp *in vitro*, no na temelju podataka o ravnoteži mase mala je vjerojatnost da će inhibicija P-gp ili BCRP utjecati na izloženost ribociklibu u terapijskim dozama. Ribociklib nije supstrat za transportere unosa u jetru OATP1B1, OATP1B3 ili OCT-1 *in vitro*.

Učinak ribocikliba na transportere

In vitro procjene ukazale su da ribociklib ima potencijal inhibiranja aktivnosti transportera lijeka P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 i BSEP. Ribociklib nije inhibirao OAT1, OAT3 ili MRP2 u klinički relevantnim koncentracijama *in vitro*.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija

In vivo ispitivanja sigurnosti primjene za srce provedena u pasa pokazala su produljenje QTc intervala povezano s dozom i koncentracijom pri izloženosti za koju bi se očekivalo da se postigne u bolesnika nakon preporučene doze od 600 mg. Također postoji potencijal induciranja slučajeva preuranjenih ventrikularnih kontrakcija (PVC) pri povišenim izloženostima (otprilike 5 puta većim od predviđenog kliničkog C_{max}).

Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (raspored liječenja s 3 tjedna uzimanja lijeka / 1 tjednom bez lijeka) u trajanju do 27 tjedana u štakora te u trajanju do 39 tjedana u pasa, otkriveno je da je primarni ciljani organ toksičnosti ribocikliba hepatobilijarni sustav (proliferativne promjene, kolestaza, žučni kamenci nalik na pijesak i zgusnuta žuč). Ciljani organi povezani s farmakološkim djelovanjem ribocikliba u ispitivanjima ponovljenih doza uključuju koštanu srž (hipocelularnost), limfni sustav (limfoidna deplecija), crijevnu sluznicu (atrofija), kožu (atrofija), kosti (smanjeno stvaranje kostiju), bubreg (istodobna degeneracija i regeneracija tubularnih epitelnih stanica) i testise (atrofija). Pored atrofijskih promjena opaženih u testisima, koje su pokazivale trend ka reverzibilnosti, sve druge promjene bile su u potpunosti reverzibilne nakon 4 tjedna bez liječenja. Izloženost ribociklibu u životinja u ispitivanjima toksičnosti bila je općenito manja od ili jednaka onoj opaženoj u bolesnika koji su primali višestruke doze od 600 mg/dan (na temelju AUC-a).

Reproduktivna toksičnost / plodnost

Ribociklib je pokazao fetotoksičnost i teratogenost pri dozama koje nisu pokazale toksičnost za majku u štakora i kunića. Nakon prenatalne izloženosti, u štakora je opaženo povećanje incidencije postimplantacijskog gubitka i smanjenje tjelesne težine ploda, dok je u kunića ribociklib bio teratogen pri izloženostima manjim ili jednakim 1,5-struko vrijednosti izloženosti u ljudi pri najvećoj preporučenoj dozi od 600 mg/dan u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke na temelju AUC-a.

U štakora je opažena smanjena fetalna težina popraćena promjenama u skeletu za koje se smatralo da su prolazne i/ili povezane s nižim fetalnim težinama. Kod kunića je bilo štetnih učinaka na embriofetalni razvoj, što je bilo vidljivo iz povećanih incidencija fetalnih abnormalnosti (anomalija i vanjskih, visceralnih i skeletnih varijacija) i fetalnog rasta (nižih fetalnih težina). Ti su nalazi uključivali smanjene / male plućne režnjeve i dodatnu žilu na aortalnom luku i dijafragmalnu herniju, izostanak prekobrojnog režnja ili (djelomično) spojene plućne režnjeve i smanjeni / mali prekobrojni plućni režanj (30 i 60 mg/kg), dodatna / rudimentarna trinaesta rebra i deformiranu podjezičnu kost te smanjeni broj članaka u palcu. Nije bilo dokaza embriofetalnog mortaliteta.

U jednom ispitivanju plodnosti u ženki štakora, ribociklib nije utjecao na reproduktivnu funkciju, plodnost ili rani embrionalni razvoj pri bilo kojoj dozi do 300 mg/kg/dan (što vjerojatno odgovara izloženosti nižoj ili jednakoj kliničkoj izloženosti bolesnika pri najvećoj preporučenoj dozi od 600 mg/dan na temelju AUC-a).

Ribociklib se nije ocjenjivao u ispitivanjima plodnosti mužjaka. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti u štakora i pasa otkrila su atrofijske promjene testisa pri dozama koje su bile manje od ili jednake izloženosti u ljudi pri najvećoj preporučenoj dnevnoj dozi za ljude od 600 mg/dan na temelju AUC-a. Ti se učinci mogu povezati s izravnim antiproliferativnim učincima na zametne stanice testisa koji rezultiraju atrofijom sjemenskih kanalića.

Ribociklib i njegovi metaboliti lako prelaze u mlijeko štakora. Izloženost ribociklibu bila je viša u mlijeku nego u plazmi.

Genotoksičnost

Ispitivanja genotoksičnosti u bakterijskim *in vitro* sustavima te u *in vitro* i *in vivo* sustavima u sisavaca sa i bez metaboličke aktivacije nisu otkrila nikakve dokaze genotoksičnog potencijala ribocikliba.

Kancerogenost

Kancerogenost ribocikliba je ispitivana u 2-godišnjem ispitivanju u štakora.

Oralna primjena ribocikliba tijekom 2 godine rezultirala je povećanom učestalošću endometrijskih epitelnih tumora te žljezdanih i skvamoznih hiperplazija u maternici / cerviksu ženki štakora pri dozama ≥ 300 mg/kg/dan, kao i povećanom učestalošću folikularnih tumora u štitnjači mužjaka štakora pri dozama od 50 mg/kg/dan. Srednja vrijednost izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-24h}) u ženki i mužjaka štakora u kojih su uočene neoplastičke promjene bila je 1,2, odnosno 1,4 puta veća od one postignute u bolesnika pri preporučenoj dozi od 600 mg/dan. Srednja vrijednost izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-24h}) u ženki i mužjaka štakora, u kojih su uočene neoplastičke promjene, bila je 2,2, odnosno 2,5 puta veća od one postignute u bolesnika pri dozi od 400 mg/dan.

Dodatne ne-neoplastičke proliferativne promjene sastojale su se od povećanog broja žarišta izmijenjenih stanica jetre (bazofilne i svijetle stanice), odnosno hiperplazije testikularnih intersticijskih (Leydigovih) stanica u mužjaka štakora pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan, odnosno 50 mg/kg/dan.

Mehanizam koji se nalazi u podlozi nalaza u štitnjači mužjaka štakora vjerojatno uključuje indukciju mikrosomalnih enzima u jetri specifičnu za glodavce, što se smatra bez značaja za ljude. Učinci na maternicu / cerviks i testikularne intersticijske (Leydigove) stanice su povezani s produljenom hipoprolaktinijom uzrokovanom CDK4 inhibicijom funkcije laktotrofnih stanica u hipofizi, što uzrokuje promjene u osi hipotalamus-hipofiza-spolne žlijezde.

Bilo koje potencijalno povećanje omjera vrijednosti estrogena / progesterona u ljudi putem tog mehanizma bilo bi kompenzirano inhibitornim djelovanjem istodobne antiestrogenske terapije na sintezu estrogena, budući da je u ljudi lijek Kisqali indiciran u kombinaciji s lijekovima za snižavanje estrogena.

S obzirom na važne razlike između glodavaca i ljudi vezane uz sintezu i ulogu prolaktina, ne očekuje se da će ovaj mehanizam djelovanja dovesti do posljedica u ljudi.

Ispitivanja u mladim životinjama

U mladim štakora peroralno doziranih od 14. postnatalnog dana (PND) (odgovara dobi od jedne godine u čovjeka) do 63. PND-a, opažena su manja reverzibilna smanjenja duljine bedrene kosti (-3 % do -4 % u odnosu na kontrolnu skupinu) samo kod ženki. Razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) iznosila je 150 mg/kg/dan u mužjaka i 150/300 mg/kg/dan (povećanje doze u 32. PND-u) u ženki. Izloženost na razini NOAEL-a odgovara rasponu izloženosti od 5 do 22 puta, odnosno od 4 do 6 puta pedijatrijskog AUC_{0-24h} pri dozi od 100 mg/m²/dan u bolesnika muškog, odnosno ženskog spola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon, vrsta A
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica

željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
sojin lecitin (E322)
poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran)
talk
titanijev dioksid (E171)
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE (poli(vinilklorid)/poliklorotrifluoroetilen) ili PA/Al/PVC
(poliamid/aluminij/poli(vinilklorid)) blisteri koji sadrže 14 ili 21 filmom obloženu tabletu.

Jedinična pakiranja koja sadrže 21, 42, 63, 126 ili 189 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 63 (3 pakiranja od 21), 126 (3 pakiranja od 42) ili 189 (3 pakiranja od 63) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1221/001-014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
1. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala djelotvornost lijeka Kisqali u kombinaciji s inhibitorom aromataze za adjuvantno liječenje bolesnika s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) s visokim rizikom povrata bolesti, nositelj odobrenja treba predati izvješće o 5-godišnjem praćenju iDFS-a i OS-a u ispitivanju NATALEE.	Lipanj 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kisqali 200 mg filmom obložene tablete
ribociklib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži ribociklibsukcinat, što odgovara 200 mg ribocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

21 filmom obložena tableta
42 filmom obložene tablete
63 filmom obložene tablete
126 filmom obloženih tableta
189 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Upišite dane u tjednu počevši od prvog dana liječenja. Označite krug za svaku tabletu koju uzmete.

Uzimajte dozu jedanput na dan tijekom 3 tjedna, nakon čega slijedi stanika od 1 tjedan.

Bez lijeka Kisqali ovaj tjedan.

Dan

Tjedan

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1221/001	21 filmom obložena tableta (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/002	21 filmom obložena tableta (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/003	42 filmom obložene tablete (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/004	42 filmom obložene tablete (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/005	63 filmom obložene tablete (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/006	63 filmom obložene tablete (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/013	126 filmom obloženih tableta (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/014	189 filmom obloženih tableta (u PA/Al/PVC blisterima)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kisqali 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Kisqali 200 mg filmom obložene tablete
ribociklib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži ribociklibsukcinat, što odgovara 200 mg ribocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 63 (3 pakiranja od 21) filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 126 (3 pakiranja od 42) filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 189 (3 pakiranja od 63) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) filmom obložene tablete (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) filmom obložene tablete (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) filmom obloženih tableta (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) filmom obloženih tableta (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) filmom obloženih tableta (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) filmom obloženih tableta (u PA/Al/PVC blisterima)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Kisqali 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Kisqali 200 mg filmom obložene tablete
ribociklib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži ribociklibsukcinat, što odgovara 200 mg ribocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

21 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.
42 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.
63 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Upišite dane u tjednu počevši od prvog dana liječenja. Označite krug za svaku tabletu koju uzmete.

Uzimajte dozu jedanput na dan tijekom 3 tjedna, nakon čega slijedi stanka od 1 tjedan.

Bez lijeka Kisqali ovaj tjedan.

Dan

Tjedan

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) filmom obložene tablete (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) filmom obložene tablete (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) filmom obloženih tableta (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) filmom obloženih tableta (u PA/Al/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) filmom obloženih tableta (u PCTFE/PVC blisterima)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) filmom obloženih tableta (u PA/Al/PVC blisterima)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kisqali 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Kisqali 200 mg tablete
ribociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kisqali 200 mg filmom obložene tablete ribociklib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kisqali i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kisqali
3. Kako uzimati Kisqali
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kisqali
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kisqali i za što se koristi

Što je Kisqali

Kisqali sadrži djelatnu tvar ribociklib, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori ciklin-ovisnih kinaza 4 i 6 (engl. *cyclin-dependent kinase*, CDK).

Za što se Kisqali koristi

Kisqali se koristi u bolesnika s vrstom raka dojke koji se naziva rak dojke pozitivan na hormonski receptor (HR) i negativan na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) koji je:

- lokaliziran u dojci ili se mogao proširiti u limfne čvorove u regiji dojke, bez zamjetljivog širenja u druge dijelove tijela, kirurški je uklonjen te ima određene karakteristike koje povećavaju rizik njegovog povrata (recidiva). Koristi se u kombinaciji s inhibitorom aromataze, koji se koristi kao hormonska terapija protiv raka (ranog raka dojke). Žene koje još nisu u menopauzi, i muškarci, uz to će se liječiti i lijekom koji se naziva agonist hormona koji potiče otpuštanje luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) koji blokira stvaranje određenih hormona.
- ili uznapredovao ili metastatski. To znači da je rak izrastao izvan dojke i proširio se na limfne čvorove dojke (lokalno uznapredovao) ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski). Kisqali se koristi u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom, koji se koriste kao hormonske terapije protiv raka. Žene koje još nisu u menopauzi također će se liječiti lijekom koji se naziva agonist hormona koji potiče otpuštanje luteinizirajućeg hormona (LHRH) koji blokira stvaranje određenih hormona.

Kako Kisqali djeluje

Kisqali djeluje tako da zaustavlja signale za rast koji se prenose proteinima CDK 4 i 6, te time zaustavlja rast i širenje stanica raka. Kod ranog raka dojke može spriječiti povratak raka nakon operacije (liječenje nakon operacije naziva se adjuvantna terapija). Kod uznapredovalog ili metastatskog raka dojke može odgoditi napredovanje raka.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Kisqali djeluje ili zašto Vam je ovaj lijek propisan, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kisqali

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od svog liječnika. One se mogu razlikovati od općih informacija u ovoj uputi.

Nemojte uzimati Kisqali

- ako ste alergični na ribociklib, kikiriki, soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako mislite da biste mogli biti alergični, upitajte svog liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Kisqali.

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas prije nego što uzmete Kisqali, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- Ako imate vrućicu, grlobolju ili ranice u ustima zbog infekcije (znakovi niske razine bijelih krvnih stanica).
- Ako imate bilo kakve tegobe s jetrom ili ste prije imali bilo koju vrstu bolesti jetre.
- Ako imate ili ste imali srčane poremećaje ili poremećaje srčanog ritma, kao što je nepravilan srčani ritam, uključujući stanje zvano sindrom produljenog QT intervala (produljenje QT intervala) ili niske razine kalija, magnezija, kalcija ili fosfora u Vašoj krvi.

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas tijekom Vašeg liječenja lijekom Kisqali, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- Ako imate kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip, crvenilo kože, mjehuriće na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, visoku vrućicu, simptome nalik gripi i povećane limfne čvorove (to mogu biti znakovi teške kožne reakcije).
U slučaju teške kožne reakcije, Vaš liječnik će Vam reći da odmah prekinete liječenje lijekom Kisqali.
- Otežano disanje, kašalj i nedostatak zraka (to mogu biti znakovi problema s plućima, odnosno disanjem).
Ukoliko je potrebno, Vaš liječnik može privremeno prekinuti liječenje lijekom Kisqali, smanjiti Vašu dozu ili odlučiti trajno prekinuti liječenje lijekom Kisqali.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Kisqali

Obavljat ćete redovite krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Kisqali kako bi Vam se provjerila funkcija jetre te količina krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita) i elektrolita (soli u krvi, uključujući kalij, kalcij, magnezij i fosfat) u Vašem tijelu. Također će se pratiti aktivnost Vašeg srca, prije i poslije liječenja lijekom Kisqali, pomoću pretrage koja se zove elektrokardiogram (EKG). Ako je potrebno, obaviti će se dodatne pretrage za procjenu Vaše bubrežne funkcije tijekom liječenja lijekom Kisqali. Ako je potrebno, Vaš liječnik može smanjiti Vašu dozu lijeka Kisqali ili je privremeno obustaviti kako bi omogućio Vašoj jetri, bubrezima, krvnim stanicama, razinama elektrolita i srčanoj aktivnosti da se oporave. Vaš liječnik također može odlučiti trajno obustaviti Vaše liječenje lijekom Kisqali.

Djeca i adolescenti

Kisqali se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Kisqali

Prije nego što uzmete Kisqali, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući receptne i bezreceptne lijekove, biljne lijekove ili dodatke prehrani, jer oni mogu utjecati na učinak lijeka Kisqali. Uvijek recite svom liječniku ako Vam je propisan bilo koji novi lijek nakon što ste započeli liječenje lijekom Kisqali.

To naročito uključuje:

- tamoksifen, drugi lijek za liječenje raka dojke.
- neke lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili posakonazol.
- neke lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a / AIDS-a, kao što su ritonavir, sakvinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir i efavirenz.
- neke lijekove koji se koriste za liječenje epileptičkih i drugih napadaja (antiepileptici), kao što su karbamazepin i fenitoin.
- gospinu travu (poznatu i kao *Hypericum perforatum*) - biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i drugih bolesti.
- neke lijekove koji se koriste za liječenje problema sa srčanim ritmom ili visokog krvnog tlaka, kao što su amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol i verapamil.
- antimalarike kao što je klorokin.
- antibiotike kao što su klaritromicin, telitromicin, moksifloksacin, rifampicin, ciprofloksacin, levofloksacin i azitromicin.
- neke lijekove koji se koriste za sedaciju ili anesteziju, kao što je midazolam.
- neke lijekove koji se koriste kao antipsihotici, kao što je haloperidol.
- lijekove koji se koriste za liječenje angine, kao što je bepridil.
- metadon, koji se koristi za liječenje boli ili ovisnosti o opioidima.
- lijekove kao što je ondanzetron koji se primjenjuje u venu, a koristi za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (terapijom lijekovima protiv raka).

Kisqali može povisiti ili sniziti razinu nekih drugih lijekova u Vašoj krvi. To naročito uključuje:

- lijekove koji se koriste za liječenje simptoma benigne hiperplazije prostate, kao što je alfuzosin.
- tamoksifen, drugi lijek za liječenje raka dojke.
- antiaritmike, kao što su amiodaron ili kinidin.
- antipsihotike, kao što su pimozyd ili kvetiapin.
- lijekove koji se koriste za smanjenje razina masnoća u krvi, kao što su simvastatin ili lovastatin, pitavastatin, pravastatin ili rosuvastatin.
- lijekove koji se koriste za liječenje visokih razina šećera u krvi (npr. šećerne bolesti) kao što je metformin.
- lijekove koji se koriste za liječenje srčanih poremećaja kao što je digoksin.
- lijekove koji se koriste za liječenje plućne arterijske hipertenzije i erektilne disfunkcije, kao što je sildenafil.
- lijekove koji se koriste za liječenje niskog krvnog tlaka ili migrene kao što su ergotamin ili dihidroergotamin.
- neke lijekove koji se koriste za liječenje epileptičnih napadaja ili koji se koriste za sedaciju ili anesteziju, kao što je midazolam.
- lijekove koji se koriste za liječenje poremećaja spavanja kao što je triazolam.
- analgetike kao što su alfentanil i fentanil.
- lijekove koji se koriste za liječenje poremećaja probavnog sustava kao što je cisaprid.
- lijekove koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenog organa, kao što su takrolimus, sirolimus i ciklosporin (također se koriste za liječenje upale kod reumatoidnog artritisa i psorijaze).
- everolimus, koji se koristi za nekoliko vrsta raka i tuberoznu sklerozu (a koristi se i za sprječavanje odbacivanja presađenog organa).

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od gore navedenih lijekova.

Kisqali s hranom i pićem

Nemojte jesti grejpfrut ili hranu koja sadrži grejpfrut, ili piti sokove koji sadrže grejpfrut tijekom svog liječenja lijekom Kisqali. Oni bi mogli promijeniti način na koji se Kisqali obrađuje u Vašem tijelu i povećati količinu lijeka Kisqali u Vašem krvotoku.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja lijeka Kisqali tijekom trudnoće.

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

Kisqali se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, jer može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste žena reproduktivne dobi, morate imati negativan test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Kisqali. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju (npr. dvostruka barijerna metoda, kao što je prezervativ i dijafragma) dok uzimate Kisqali i najmanje 21 dan nakon posljednje doze. Upitajte svog liječnika o mogućnostima učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ne smijete dojiti tijekom uzimanja lijeka Kisqali ni najmanje 21 dan nakon uzimanja posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje lijekom Kisqali može dovesti do umora, omaglice ili osjećaja vrtoglavice. Stoga trebate biti oprezni prilikom upravljanja vozilom ili korištenja strojeva za vrijeme liječenja lijekom Kisqali.

Kisqali sadrži sojin lecitin

Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Kisqali

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Vaš će Vam liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra reći koliko točno tableta trebate uzeti i u koje dane ih trebate uzimati. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Nemojte mijenjati dozu lijeka Kisqali ili raspored uzimanja, a da se prethodno niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Nemojte prekoračiti preporučenu dozu koju Vam je propisao Vaš liječnik.

Koliko lijeka Kisqali uzimati

	Preporučena početna doza lijeka Kisqali	Broj tableta
Rani rak dojke	400 mg jedanput na dan	2 tablete od 200 mg
Uznapredovali ili metastatski rak dojke	600 mg jedanput na dan	3 tablete od 200 mg
Napomena: Jedan ciklus liječenja traje 28 dana. Uzimajte Kisqali jedanput na dan, samo od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa. Ne uzimajte Kisqali od 22. do 28. dana ciklusa.		

- Vanjska kutija pakiranja lijeka Kisqali uključuje „pomoćni kalendar” koji Vam omogućuje da pratite uzimanje svoje dnevne doze lijeka Kisqali označavanjem kruga za svaku tabletu koju uzmete tijekom svakog 28-dnevnog ciklusa.
- Vaš će Vam liječnik reći koliko točno tableta lijeka Kisqali trebate uzeti. U određenim situacijama (npr. u slučaju problema s jetrom ili bubrezima) liječnik Vas može uputiti da uzmete nižu dozu lijeka Kisqali.

Vrlo je važno da slijedite upute svog liječnika. Ako dođe do određenih nuspojava, Vaš liječnik Vas također može zamoliti da uzmete nižu dozu, privremeno prestanete uzimati Kisqali ili da trajno prekinete liječenje lijekom Kisqali.

Kada uzimati Kisqali

Uzimajte Kisqali jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana, po mogućnosti ujutro. To će Vam pomoći da se sjetite uzeti svoj lijek i da uočite sve nuspojave koje se mogu javiti, kako biste se mogli odmah obratiti svom liječniku.

Kako uzimati Kisqali

Tablete lijeka Kisqali trebate progutati cijele (tabletu ne smijete žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja). Nemojte uzeti tabletu koja je razlomljena, napuknuta ili na drugi način oštećena.

Kisqali s hranom i pićem

Trebate uzimati Kisqali jedanput na dan svakoga dana u isto vrijeme, po mogućnosti ujutro. Možete ga uzeti s hranom ili bez nje.

Koliko dugo treba uzimati Kisqali

Uzimajte Kisqali jedanput na dan od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa. Nastavite liječenje lijekom Kisqali onoliko dugo koliko Vam to kaže Vaš liječnik.

Kod ranog raka dojke preporučuje se trajanje liječenja do najviše 3 godine. Kod uznapredovalog ili metastatskog raka ovo je dugoročno liječenje. Vaš će liječnik redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li terapija željeni učinak.

Ako uzmete više lijeka Kisqali nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, ili ako netko drugi uzme Vaš lijek, odmah se obratite za savjet liječniku ili bolnici. Pokažite im pakiranje lijeka Kisqali. Možda će biti potrebno liječenje.

Ako propustite dozu lijeka Kisqali

Ako povraćate nakon što ste uzeli dozu ili ako zaboravite uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu za taj dan. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme idućeg dana.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Umjesto toga pričekajte dok ne dođe vrijeme za Vašu sljedeću dozu po rasporedu i potom uzmite svoju uobičajenu dozu.

Ako prestanete uzimati Kisqali

Ako smatrate da je Vaša doza previsoka ili preniska, obratite se svom liječniku. Nemojte prestati uzimati lijek Kisqali, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Prestanak Vašeg liječenja lijekom Kisqali može uzrokovati pogoršanje bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Pročitajte pažljivo ovaj dio. Nuspojave koje mogu biti ozbiljne prikazane su prve (pod naslovom „**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne**”), a zatim slijede sve ostale nuspojave („**Druge moguće nuspojave**”) koje su poredane silazno po učestalosti.

Rani rak dojke

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Liječnik će Vam možda reći da uzmete nižu dozu, privremeno prekinete liječenje lijekom Kisqali ili ga trajno obustavite. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma tijekom liječenja lijekom Kisqali:

- Vrućica, znojenje ili zimica, kašalj, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, nedostatak zraka, krv u iskašljaju, ranice na tijelu, topla ili bolna područja na tijelu, proljev ili bol u želucu, ili jaki osjećaj umora (znakovi ili simptomi infekcija). *Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).*
- Vrućica, zimica, slabost i učestale infekcije sa simptomima kao što su grlobolja ili ranice u ustima. To mogu biti znakovi ili niske razine bijelih krvnih stanica (*vrlo često, mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*) ili niske razine limfocita, koji su posebna vrsta bijelih krvnih stanica (*često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*).
- Odstupanja u nalazima krvnih pretraga koje daju informaciju o zdravlju jetre (odstupanja u testovima funkcije jetre). *Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).*
- Spontano krvarenje ili nastajanje modrica (znakovi niske razine trombocita). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Snižene razine kalija u krvi, što bi moglo dovesti do poremećaja srčanog ritma. *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Bol ili nelagoda u prsnoj koži, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), osjećaj lupanja srca, ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plava boja usana, nedostatak zraka, oticanje (edem) donjih udova ili kože (to bi mogli biti znakovi problema sa srcem). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Umor, svrbež i žutilo kože ili žutilo bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, gubitak apetita, bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena), tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše no što je to uobičajeno (to bi mogli biti znakovi problema s jetrom). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Upala pluća, koja može izazvati suhi kašalj, bol u prsima, vrućicu, nedostatak zraka i otežano disanje (to mogu biti znakovi intersticijske plućne bolesti / pneumonitisa, koji, ako su teški, mogu biti opasni po život). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Grlobolja ili ranice u ustima s jednom epizodom vrućice od najmanje 38,3 °C ili iznad 38 °C trajanja duljeg od jednog sata i/ili istodobna infekcija (febrilna neutropenija). *Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).*

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju niže navedene nuspojave. Ako ove nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Grlobolja, curenje nosa, vrućica (znakovi infekcije dišnog sustava)
- Bolno i učestalo mokrenje (znakovi infekcije mokraćnog sustava)
- Mučnina
- Glavobolja
- Umor
- Astenija (slabost)
- Alopecija (gubitak dlaka ili prorijeđene dlake)
- Proljev
- Zatvor
- Kašalj
- Bol u trbuhu (abdomenu)
- Pireksija (vrućica)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Osip
- Omaglica ili ošamućenost
- Umor, blijeda koža (potencijalni znakovi niske razine crvenih krvnih stanica, anemije)
- Povraćanje
- Pruritus (svrbež)
- Periferni edem (otečene šake, gležnjevi ili stopala)
- Dispneja (nedostatak zraka, teškoće s disanjem)
- Stomatitis (ranice u ustima s upalom desni)
- Bol u usnoj šupljini i ždrijelu (grlobolja)
- Snižena razina kalcija u krvi, koja ponekad može dovesti do grčeva
- Smanjeni apetit
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga funkcije bubrega (visoka razina kreatinina u krvi)

Uznapredovali ili metastatski rak dojke

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Liječnik će Vam možda reći da uzmete nižu dozu, privremeno prekinete liječenje lijekom Kisqali ili ga trajno obustavite. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma tijekom liječenja lijekom Kisqali:

- Vrućica, znojenje ili zimica, kašalj, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, nedostatak zraka, krv u iskašljaju, ranice na tijelu, topla ili bolna područja na tijelu, proljev ili bol u želucu, ili jaki osjećaj umora (znakovi ili simptomi infekcija). *Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).*
- Vrućica, zimica, slabost i učestale infekcije sa simptomima kao što su grlobolja ili ranice u ustima (znakovi niske razine leukocita ili limfocita, koji su vrsta bijelih krvnih stanica). *Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).*
- Odstupanja u nalazima krvnih pretraga koje daju informaciju o zdravlju jetre (odstupanja u testovima funkcije jetre). *Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).*
- Spontano krvarenje ili nastajanje modrica (znakovi niske razine trombocita). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Grlobolja ili ranice u ustima s jednom epizodom vrućice od najmanje 38,3 °C ili iznad 38 °C trajanja duljeg od jednog sata i/ili istodobna infekcija (febrilna neutropenija). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Umor, svrbež i žutilo kože ili žutilo bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, gubitak apetita, bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena), tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše no što je to uobičajeno (to bi mogli biti znakovi problema s jetrom). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Snižena razina natrija u krvi, koja može dovesti do poremećaja u srčanom ritmu. *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Bol ili nelagoda u prsnoj koži, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), osjećaj lupanja srca, ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plava boja usana, nedostatak zraka, oticanje (edem) donjih udova ili kože (to bi mogli biti znakovi problema sa srcem). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Upala pluća, koja može izazvati suhi kašalj, bol u prsima, vrućicu, nedostatak zraka i otežano disanje (to mogu biti znakovi intersticijske plućne bolesti / pneumonitisa, koji, ako su teški, mogu biti opasni po život). *Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).*
- Ozbiljna infekcija uz ubrzani puls, nedostatak zraka ili ubrzano disanje, vrućica i zimica (to mogu biti znakovi sepse, infekcije krvožilnog sustava koja može biti opasna po život). *Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).*
- Teška kožna reakcija koja može uključivati kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip, crvenilo kože, mjehuriće na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, visoku vrućicu, simptome nalik gripi, povećane limfne čvorove (toksična epidermalna nekroliza [TEN]). *Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).*

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju niže navedene nuspojave. Ako ove nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- Umor, blijeda koža (potencijalni znakovi niske razine crvenih krvnih stanica, anemije)
- Grlobolja, curenje nosa, vrućica (znakovi infekcije dišnog sustava)
- Bolno i učestalo mokrenje (znakovi infekcije mokraćnog sustava)
- Smanjeni apetit
- Glavobolja
- Omaglica ili ošamućenost
- Dispneja (nedostatak zraka, teškoće s disanjem)
- Kašalj
- Mučnina
- Proljev
- Povraćanje
- Zatvor
- Bol u trbuhu (abdomenu)
- Stomatitis (ranice u ustima s upalom desni)
- Dispepsija (nadraženi želudac, probavne tegobe, žgaravica)
- Alopecija (gubitak dlaka ili prorijeđene dlake)
- Osip
- Pruritus (svrbež)
- Bol u leđima
- Umor
- Periferni edem (otечene ruke, gležnjevi ili stopala)
- Pireksija (vrućica)
- Astenija (slabost)

Često (*mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*)

- Bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev (znakovi gastroenteritisa, infekcije probavnog sustava)
- Snižena razina kalcija u krvi, koja ponekad može dovesti do grčeva
- Snižena razina fosfata u krvi
- Vrtoglavica (osjećaj vrtnje)
- Suzenje očiju
- Suhoća očiju
- Snižena razina kalija u krvi, koja može dovesti do poremećaja srčanog ritma
- Disgeuzija (poremećen osjet okusa)
- Suha koža
- Eritem (crvenilo kože)
- Vitiligo (gubitak boje na nekim dijelovima kože)
- Bol u usnoj šupljini i ždrijelu (grlobolja)
- Suha usta
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga funkcije bubrega (visoka razina kreatinina u krvi)

Rijetko (*mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba*)

- Kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kisqali

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje na pakiranju ili ako postoje znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kisqali sadrži

- Djelatna tvar je ribociklib. Jedna filmom obložena tableta sadrži ribociklibsukcinat, što odgovara 200 mg ribocikliba.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza; krospovidon, vrste A; djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza; magnezijev stearat; koloidni bezvodni silicijev dioksid.
Ovojnica tablete: crni željezov oksid (E172); crveni željezov oksid (E172); sojin lecitin (E322) (pogledajte „Kisqali sadrži sojin lecitin” u dijelu 2.); poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran); talk; titanijev dioksid (E171); ksantanska guma.

Kako Kisqali izgleda i sadržaj pakiranja

Kisqali je dostupan u obliku filmom obloženih tableta u blisterima.

Filmom obložene tablete su svijetlo sivkasto ljubičaste boje, bez razdjelne crte, okrugle, s utisnutom oznakom „RIC” s jedne strane i „NVR” s druge strane.

Dostupna su sljedeća pakiranja: pakiranja koja sadrže 21, 42, 63, 126 ili 189 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 63 (3 pakiranja od 21), 126 (3 pakiranja od 42) ili 189 (3 pakiranja od 63) filmom obloženih tableta.

Pakiranja lijeka Kisqali koja sadrže 63 ili 189 tableta namijenjena su za uporabu bolesnicima koji uzimaju dnevnu dozu ribocikliba od 600 mg (3 tablete jedanput na dan).

Pakiranja lijeka Kisqali koja sadrže 42 ili 126 tableta namijenjena su za uporabu bolesnicima koji uzimaju dnevnu dozu ribocikliba od 400 mg (2 tablete jedanput na dan).

Pakiranja lijeka Kisqali koja sadrže 21 tabletu namijenjena su za uporabu bolesnicima koji uzimaju najnižu dnevnu dozu ribocikliba od 200 mg (1 tableta jedanput na dan).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.