I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisqali 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg ribociklibbel egyenértékű ribociklib-szukcinátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

0,344 mg szójalecitint tartalmaz filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világosszürkés ibolyaszínű, törővonal nélküli, kerek, lekerekített metszett élű (megközelítő átmérő: 11,1 mm), egyik oldalán „RIC”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Korai emlőrák

A Kisqali aromatázinhibitorral kombinálva a hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermális növekedésifaktor-receptor-2- (HER2) negatív, korai emlőrák adjuváns kezelésére javallott a kiújulás nagy kockázata esetén (a kiválasztás feltételeit lásd az 5.1 pontban).

Pre- vagy perimenopausában lévő nőknél, illetve férfiaknál az aromatázinhibitort luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH) agonistával kell kombinálni.

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák

A Kisqali aromatázinhibitorral vagy fulvesztranttal kombinálva a HR-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák kezelésére javallott, első endokrin alapú kezelésként vagy a már korábban endokrinterápiában részesült nőknél.

Pre- vagy perimenopausában lévő nőknél az endokrinterápiát LHRH-agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kisqali-kezelést a daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

A HR-pozitív, HER2-negatív állapot meghatározása

A tumor HR- és HER2-expressziója alapján lehet meghatározni, hogy adott betegnél alkalmazható-e a Kisqali-kezelés. Ehhez CE-jelöléssel ellátott, erre a célra szánt, *in vitro* diagnosztikum (IVD) orvostechnikai eszközt szükséges alkalmazni. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelöléssel ellátott IVD eszköz, másik validált tesztet kell igénybe venni.

Adagolás

Korai emlőrák
A javasolt dózis 400 mg (kettő, 200 mg-os filmtabletta) ribociklib naponta egyszer, 21, egymást követő napon, amit 7 kezelésmentes nap követ, ami egy teljes, 28 napos ciklust eredményez. Korai emlőrákos betegeknél a Kisqali alkalmazását mindaddig folytatni kell, amíg a beteg nem teljesíti a 3 évig tartó kezelést, illetve amíg a betegség ki nem újul, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Amikor a Kisqali-t aromatázinhibitorral (AI) együtt alkalmazzák, az AI-t szájon át kell szedni, naponta egyszer, a 28 napos ciklus alatt mindvégig, folyamatosan. Kérjük, további részletekért olvassa el az AI Alkalmazási előírását.

Pre- vagy perimenopausában lévő nőknél, illetve férfiaknál az aromatázinhibitort LHRH-agonistával kell kombinálni.

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák
A javasolt dózis 600 mg (három, 200 mg-os filmtabletta) ribociklib naponta egyszer, 21, egymást követő napon, amit 7, kezelésmentes nap követ, ami egy teljes, 28 napos ciklust eredményez. Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél a kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a betegnél a kezelés kedvező klinikai hatása mutatkozik, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Amikor a Kisqali-t AI-vel együtt alkalmazzák, az AI-t szájon át kell szedni, naponta egyszer, a 28 napos ciklus alatt mindvégig, folyamatosan. Kérjük, további részletekért olvassa el az AI Alkalmazási előírását.

Amikor a Kisqali-t fulvesztranttal együtt alkalmazzák, a fulvesztrantot intramuscularisan kell beadni az 1., a 15. és a 29. napon, majd azt követően havonta egyszer. Kérjük, további részletekért olvassa el a fulvesztrant Alkalmazási előírását.

Pre- és perimenopausában lévő nők kezelése során a Kisqali engedélyezett kombinációinak LHRH-agonistát is kell tartalmazniuk, a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Dózismódosítások
A súlyos vagy nem tolerálható mellékhatások kezelése a Kisqali adagolásának átmeneti felfüggesztését, a dózis csökkentését vagy az adagolás abbahagyását teheti szükségessé. Ha dóziscsökkentés szükséges, a javasolt dóziscsökkentési ajánlásokat az 1. táblázat sorolja fel.

1. táblázat Javasolt dózismódosítási ajánlások

	Kisqali	
	Dózis	A 200 mg-os tabletták száma
Korai emlőrák		
Kezdő dózis	400 mg/nap	2
Dóziscsökkentés	200 mg*/nap	1
Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák		
Kezdő dózis Első dóziscsökkentés Második dóziscsökkentés	600 mg/nap 400 mg/nap 200 mg*/nap	3 2 1
* Ha a dózis 200 mg/nap alá történő, további csökkentése szükséges, a kezelést végleg abba kell hagyni.		

A 2., 3., 4., 5. és 6. táblázatok összefoglalják a specifikus mellékhatások kezelésekor a Kisqali adagolásának átmeneti felfüggesztésére, dózisának csökkentésére vagy végleges abbahagyására vonatkozó ajánlásokat. Minden betegnél a kezelőorvos egyéni előny/kockázat-értékelésen alapuló klinikai megítélése kell, hogy meghatározza a kezelési tervet (lásd 4.4 pont).

A Kisqali-kezelés megkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A kezelés megkezdése után a teljes vérképet monitorozni kell az első két ciklusban minden 2. héten, a következő 4 ciklus mindegyikének elkezdésekor, és azután, amikor az klinikailag indokolt.

2. táblázat Dózismódosítások és kezelés – Neutropenia

	1. vagy 2. fokozat* (ANC 1000/mm^3 – ≤ LLN)	**3. fokozat*** (ANC 500 – < 1000/mm^3)	**3. fokozatú* lázas neutropenia****	**4. fokozat*** (ANC < 500/mm^3)
Neutropenia	A dózis módosítása nem szükséges.	≤ 2. fokozatúig történő javulásig az adagolás felfüggesztése. A Kisqali ismételt elkezdése, ugyanazon a dózisszinten. Ha 3. fokozatú toxicitás tér vissza: a ≤ 2. fokozatúig történő javulásig az adagolás felfüggesztése, majd a Kisqali ismételt elkezdése, és a dózis 1 dózisszinttel történő csökkentése.	≤ 2. fokozatúig történő javulásig az adagolás felfüggesztése. A Kisqali ismételt elkezdése, és a dózis 1 dózisszinttel történő csökkentése.	≤ 2. fokozatúig történő javulásig az adagolás felfüggesztése. A Kisqali ismételt elkezdése, és a dózis 1 dózisszinttel történő csökkentése.
* A CTCAE Version 4.03 szerinti fokozat besorolás (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) ** 3. fokozatú neutropenia, egyszeri lázzal > 38,3 °C (vagy 38 °C vagy magasabb, több mint egy órán át és/vagy egyidejű infekció) ANC = absolute neutrophil count – abszolút neutrophilszám; LLN = lower limit of normal – a normálérték alsó határa				

A Kisqali-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A kezelés elkezdése után májfunkciós vizsgálatokat kell végezni az első két ciklusban minden 2. héten, a következő 4 ciklus mindegyikének elkezdésekor, és azután, amikor az klinikailag indokolt. ≥ 2. fokozatú eltérések észlelésekor gyakoribb monitorozás javasolt.

3. táblázat Dózismódosítások és kezelés – Hepatobiliaris toxicitás

<table>
<tr><th></th><th>1. fokozat*
> ULN –
≤ 3 × ULN</th><th>2. fokozat*
(> 3–
5 × ULN)</th><th>3. fokozat*
(> 5–20 × ULN)</th><th>4. fokozat*
> 20 × ULN</th></tr>
<tr><td rowspan="2">A kiindulási értékhez viszonyított GOT- és/vagy GPT-emelkedés**, az össz-bilirubinszintnek a normálérték felső határának 2-szerese fölé történő emelkedése nélkül</td><td rowspan="2">A dózis módosítása nem szükséges.</td><td>Kiinduláskor < 2. fokozatú: Az adagolás felfüggesztése legalább a kiindulási fokozatot elérő javulásig, majd a Kisqali ismételt elkezdése, ugyanazon a dózisszinten. Ha a 2. fokozat visszatér, a Kisqali-t a következő, alacsonyabb dózisszinten kell ismételten elkezdeni.</td><td rowspan="2">A Kisqali adagolásának felfüggesztése legalább a kiindulási fokozatot elérő javulásig, majd ismételt elkezdése, a következő, alacsonyabb dózisszinten.
Ha a 3. fokozat visszatér, a Kisqali adását abba kell hagyni.</td><td rowspan="2">A Kisqali adását abba kell hagyni.</td></tr>
<tr><td>Kiinduláskor 2. fokozatú: Az adagolás felfüggesztése nem szükséges.</td></tr>
<tr><td>A GOT- és/vagy a GPT-szint emelkedése az össz-bilirubinszint emelkedésével együtt, cholestasis nélkül</td><td colspan="4">Ha a betegeknél a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GPT- és/vagy GOT-szint alakul ki, a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó össz-bilirubinszint mellett, a kiindulási fokozatra való tekintet nélkül a Kisqali adását abba kell hagyni.</td></tr>
<tr><td colspan="5">* A CTCAE Version 4.03 szerinti fokozat besorolás (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai)
** Kiindulási = a kezelés megkezdése előtti
ULN = upper limit of normal – a normálérték felső határa</td></tr>
</table>

A Kisqali-kezelés elkezdése előtt EKG-vizsgálatot kell végezni minden betegnél.

A Kisqali-kezelést csak olyan betegeknél szabad elkezdeni, akiknél a QTcF-értékek alacsonyabbak mint 450 ms. A kezelés elkezdése után az EKG-t az első ciklus megközelítőleg 14. napján, és azután, amikor az klinikailag indokolt, meg kell ismételni.

A QTcF-távolság kezelés alatti megnyúlása esetén az EKG gyakoribb monitorozása javasolt korai emlőrákos, valamint előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél.

4. táblázat Dózismódosítások és kezelés – QT-távolság-megnyúlás

<table>
<tr><th>QTcF*-megnyúlás</th><th>Korai emlőrák</th><th>Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák</th></tr>
<tr><td rowspan="3">> 480 ms és ≤ 500 ms</td><td colspan="2">A Kisqali adagolását meg kell szakítani, amíg a QTcF-megnyúlás 481 ms alá csökken.</td></tr>
<tr><td>Ugyanazon a dózisszinten kell folytatni az alkalmazást.</td><td>A következő alacsonyabb dózisszintre kell csökkenteni a kezelést.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ha a QTcF ≥ 481 ms visszatér, a Kisqali-kezelést meg kell szakítani, amíg a QTcF-megnyúlás 481 ms alá csökken, majd a kezelést ismét el kell kezdeni, a következő, alacsonyabb dózisszinten.</td></tr>
<tr><td>> 500 ms</td><td colspan="2">A Kisqali adagolását meg kell szakítani, amíg a QTcF-megnyúlás 481 ms alá csökken, majd a kezelést ismét el kell kezdeni, a következő, alacsonyabb dózisszinten.
Ha a QTcF > 500 ms visszatér, a Kisqali adását abba kell hagyni.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ha a QTcF-távolság megnyúlása nagyobb mint 500 ms, vagy a kiindulási értékhez képest 60 ms-nál nagyobb változás jelentkezik, torsades de pointes-tel vagy polimorfikus ventricularis tachycardiával vagy súlyos arrhythmiára utaló jelekkel vagy tünetekkel, a Kisqali adását végleg abba kell hagyni.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Megjegyzés: Ha további dóziscsökkentés szükséges 200 mg-os dózis alkalmazása esetén, a Kisqali adását abba kell hagyni.
*QTcF = Fridericia-képlettel korrigált QT-intervallum.</td></tr>
</table>

5. táblázat Dózismódosítások és kezelés – ILD/pneumonitis

<table>
<tr><th></th><th>1. fokozat*
(tünetmentes)</th><th>2. fokozat*
(tünetekkel járó)</th><th>3. vagy 4. fokozat*
(súlyos)</th></tr>
<tr><td>ILD/pneumonitis</td><td>A dózis módosítása nem szükséges. A klinikailag indokolt megfelelő kezelést és monitorozást kell kezdeni.</td><td>Az adagolás felfüggesztése legalább az 1. fokozatot elérő javulásig, majd a Kisqali ismételt elkezdése a következő, alacsonyabb dózisszinten**.</td><td>A Kisqali adását abba kell hagyni.</td></tr>
<tr><td colspan="4">* A CTCAE Version 4.03 szerinti fokozat besorolás (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai)
** Amikor azt mérlegelik, hogy újrakezdhető-e a Kisqali alkalmazása, személyre szabott előny–kockázat-értékelést kell végezni
ILD = interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease)</td></tr>
</table>

6. táblázat Dózismódosítások és kezelés – Egyéb toxicitások*

Egyéb toxicitások	1. vagy 2. fokozat**	3. fokozat**	4. fokozat**
	A dózis módosítása nem szükséges. A klinikailag indokolt megfelelő kezelést és monitorozást kell kezdeni.	Az adagolás felfüggesztése legalább az 1. fokozatot elérő javulásig, majd a Kisqali ismételt elkezdése, ugyanazon a dózisszinten. Ha a 3. fokozat visszatér, a Kisqali-t a következő, alacsonyabb dózisszinten kell ismételten elkezdeni.	A Kisqali adását abba kell hagyni.
* Kivéve neutropenia, hepatotoxicitás, QT-távolság-megnyúlás és ILD/pneumonitis. ** A CTCAE Version 4.03 szerinti fokozat besorolás (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai)			

Toxicitás felléptekor, együtt adott AI, fulvesztrant vagy LHRH-agonista esetén, dózismódosításért és egyéb releváns biztonságossági információért ellenőrizze az Alkalmazási előírást.

Dózismódosítás a Kisqali erős CYP3A4-inhibitorokkal történő alkalmazása esetén
Az erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazását kerülni kell, és alternatívaként egy kevésbé potens CYP3A4-inhibitor gyógyszer egyidejű alkalmazását kell mérlegelni. Ha a betegeknek a ribociklibbel egyidejűleg egy erős CYP3A4-inhibitort kell adni, akkor a Kisqali dózisát csökkenteni kell (lásd 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akik napi 600 mg ribociklibet szednek, és akiknél egy erős CYP3A4-inhibitor gyógyszer egyidejű alkalmazását nem lehet elkerülni, a dózist 400 mg-ra kell csökkenteni.

Azoknál a betegeknél, akik napi 400 mg ribociklibet szednek, és akiknél egy erős CYP3A4-inhibitor gyógyszer egyidejű alkalmazását nem lehet elkerülni, a dózist tovább kell csökkenteni 200 mg-ra.

Azoknál a betegeknél, akiknek a dózisát napi 200 mg ribociklibre csökkentették, és akiknél egy erős CYP3A4-inhibitor gyógyszer egyidejű alkalmazását nem lehet elkerülni, a Kisqali-kezelést fel kell függeszteni.

A betegek közötti variabilitás miatt előfordulhat, hogy a javasolt dózismódosítás nem minden betegnél optimális, ezért a toxicitás okozta tünetek szoros monitorozása javasolt. Ha az erős inhibitort abbahagyják, akkor a Kisqali dózisát az erős CYP3A4-inhibitor felezési idejének legalább 5-szöröse után, az erős CYP3A4-inhibitor elkezdése előtt alkalmazott dózisra kell változtatni (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodás
Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 200 mg-os kezdő dózis javasolt. A Kisqali-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő emlőrákos betegeknél (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás
Korai emlőrák esetén a dózis módosítása nem szükséges májkárosodásban (lásd 5.2 pont). Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákban szenvedőknél nem szükséges a dózis módosítása enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A stádium); a közepes mértékű (Child–Pugh B stádium) és a súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél magasabb lehet a

ribociklib-expozíció (a 2-szeresnél alacsonyabb), és naponta egyszer 400 mg-os kezdő dózis javasolt (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Kisqali biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek
65 évnél idősebb betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Kisqali-t naponta egyszer, szájon át, étellel vagy anélkül kell bevenni (lásd 4.5 pont). A betegeket arra kell ösztönözni, hogy a dózist minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben, lehetőség szerint reggel vegyék be. Amennyiben a dózis bevétele után hányás lép fel, vagy egy dózist a beteg elfelejt bevenni, akkor újabb dózist aznap nem kell bevenni. A következő előírt dózist a szokásos időpontban kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni, és a lenyelés előtt nem szabad azokat összerágni, összetörni vagy kettévágni. A tablettát nem szabad bevenni, ha az törött, repedt vagy más módon sérült.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, földimogyoróval, szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kritikus visceralis betegség

A ribociklib hatásosságát és biztonságosságát kritikus visceralis betegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Neutropenia

A neutropenia súlyossága alapján lehet, hogy a Kisqali-kezelést fel kell függeszteni, a dózist csökkenteni kell, vagy az adagolást abba kell hagyni, amint azt a 2. táblázat mutatja (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hepatobiliaris toxicitás

A Kisqali-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A kezelés elkezdése után a májfunkciót monitorozni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A transzaminázszint-emelkedés súlyossága alapján lehet, hogy a Kisqali-kezelést fel kell függeszteni, a dózist csökkenteni kell, vagy az adagolást abba kell hagyni, amint azt a 3. táblázat mutatja (lásd 4.2 és 4.8 pont). A kezelés megkezdésekor a GOT/GPT ≥ 3. fokozatú emelkedésével bíró betegeknél ajánlásokat nem állapítottak meg.

A QT-távolság megnyúlása

A Kisqali alkalmazása kerülendő azoknál a betegeknél, akiknél már fennáll QTc-megnyúlás, vagy akiknél kialakulásának jelentős kockázata áll fenn. Ezek közé a betegek közé tartoznak:

- a hosszú QT-szindrómások;
- akik nem kontrollált vagy komoly szívbetegségben szenvednek, beleértve a nemrégiben lezajlott myocardialis infarctust, a pangásos szívelégtelenséget, az instabil anginát és a bradyarrhythmiákat is;
- akiknek elektrolitzavaraik vannak.

Kerülni kell a Kisqali és az olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-távolságot és/vagy erős CYP3A4-inhibitorok mivel ez a QTcF-távolság klinikailag jelentős megnyúlásához vezethet (lásd 4.2, 4.5 és 5.1 pont). Ha egy erős CYP3A4-inhibitorral történő együttes kezelés elkerülhetetlen, a dózist a 4.2 pontban leírtak szerint kell módosítani.

Az E2301 (MONALEESA-7) vizsgálat eredményei alapján a Kisqali tamoxifennel kombinációban történő alkalmazása nem javasolt (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Korai emlőrák
Az O12301C (NATALEE) vizsgálatban a QTcF-szakasz > 60 ms-os növekedését figyelték meg a kiinduláshoz képest Kisqali- és AI-kombinációt kapó 19 betegnél (0,8%).

A kezelés elkezdése előtt EKG-vizsgálatot kell végezni. A Kisqali-kezelést csak olyan betegnél szabad elkezdeni, akinél a QTcF-érték alacsonyabb mint 450 ms. Az EKG-t az első ciklus megközelítőleg 14. napján, valamint amikor az klinikailag indokolt, meg kell ismételni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Korai emlőrákos betegeknél a kezelés elkezdése előtt és az első 6 ciklus során a ciklusok megkezdésekor, valamint amikor az klinikailag indokolt, a szérumelektrolitok (köztük a kálium, kalcium, foszfor és magnézium) megfelelő monitorozását kell végezni. A Kisqali-kezelés elkezdése előtt és a Kisqali-kezelés alatt minden eltérést korrigálni kell.

A kezelés során észlelt QT-távolság-megnyúlás alapján lehet, hogy a Kisqali-kezelést fel kell függeszteni, a dózist csökkenteni kell, vagy az adagolást abba kell hagyni, amint azt a 4. táblázat mutatja (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák
Az E2301 (MONALEESA-7) vizsgálatban, a QTcF-távolság > 60 ms-os növekedését figyelték meg a kiinduláshoz képest a Kisqali- és tamoxifen-kombinációt kapó 87 beteg közül 14-nél (16,1%), a Kisqali- és nem szteroid aromatázinhibitor- (NSAI) kombinációt kapó 245 beteg közül pedig 18-nál (7,3%).

A kezelés elkezdése előtt EKG-vizsgálatot kell végezni. A Kisqali-kezelést csak olyan betegeknél szabad elkezdeni, akiknél a QTcF-értékek alacsonyabbak, mint 450 ms. Az EKG-t az első ciklus megközelítőleg 14. napján, valamint amikor az klinikailag indokolt, meg kell ismételni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél a kezelés elkezdése előtt és az első 6 ciklus során, a ciklusok megkezdésekor, valamint amikor az klinikailag indokolt, a szérum elektrolitok (köztük a kálium, kalcium, foszfor és magnézium) megfelelő monitorozását kell végezni. A Kisqali-kezelés elkezdése előtt és a Kisqali-kezelés alatt minden eltérést korrigálni kell.

A kezelés során észlelt QT-távolság-megnyúlás alapján lehet, hogy a Kisqali-kezelést fel kell függeszteni, a dózist csökkenteni kell, vagy az adagolást abba kell hagyni, amint azt a 4. táblázat mutatja (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Súlyos bőrreakciók

Toxikus epidermális nekrolízisről (TEN) számoltak be a Kisqali-kezelés kapcsán. Súlyos bőrreakciókra utaló jelek és tünetek (pl. kiterjedt, gyakran hólyagokkal vagy nyálkahártya-léziókkal járó bőrkiütés) kialakulása esetén azonnal abba kell hagyni a Kisqali alkalmazását.

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

Kisqali alkalmazásakor interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis előfordulásáról számoltak be. Folyamatosan ellenőrizni kell, hogy nem alakulnak-e ki a betegnél ILD-re/pneumonitisre utaló

pulmonalis tünetek, például hypoxia, köhögés és dyspnoe, a dózist pedig az 5. táblázatnak megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

Az ILD/pneumonitis súlyossága alapján, mely végzetes is lehet, szükségessé válhat a Kisqali adagolásának megszakítása, a dózis csökkentése vagy a kezelés abbahagyása, az 5. táblázat útmutatása szerint (lásd 4.2 pont).

Emelkedett kreatininszint a vérben

A ribociklib két renális transzporter – az organikus kation-transzporter 2 (OCT2), valamint a multidrog- és toxikuskomponens-kilökő transzporter 1 (MATE1) – gátlójaként megnövelheti a vér kreatininszintjét, ezek a transzporterek ugyanis közreműködnek a kreatinin proximális tubulusokból történő aktív kiválasztásában (lásd 4.5 pont). Amennyiben a kezelés során megnő a vér kreatininszintje, javasolt alaposabban kivizsgálni a veseműködést a vesekárosodás kizárása érdekében.

CYP3A4-szubsztrátok

A ribociklib 600 mg-os dózisban erős, 400 mg-os dózisban közepesen erős CYP3A4-inhibitor. Ezért a ribociklib kölcsönhatásba léphet olyan gyógyszerekkel, melyek a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, ami a CYP3A4-szubsztrátok szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Szenzitív, szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazáskor elővigyázatosság ajánlott, és a másik gyógyszer Alkalmazási előírásában tanulmányozni kell a CYP3A4-inhibitorokkal való együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatokat.

Vesekárosodás

Becslések szerint a 200 mg-os ajánlott kezdődózis súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél megközelítőleg 45%-kal alacsonyabb expozíciót eredményez, az előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos, normál vesefunkciójú betegek 600 mg-os standard kezdődózisával összehasonlítva. Ezen kezdődózis esetén a hatásosságot nem vizsgálták. Elővigyázatosságra van szükség súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél, akiknél szoros monitorozást kell végezni a toxicitás jeleinek észlelésére (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Kisqali alkalmazása alatt, és az utolsó dózis alkalmazása után még legalább 21 napig hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Szójalecitin

A Kisqali szójalecitint tartalmaz. Azok a betegek, akik túlérzékenyek a földimogyoróra vagy a szójára, nem szedhetnek Kisqali-t (lásd 4.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a ribociklib plazmakoncentrációját

A ribociklibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. Ezért azok az enzimek, amelyek befolyásolhatják a CYP3A4-enzim aktivitását, megváltoztathatják a ribociklib farmakokinetikai tulajdonságait. Az egészséges vizsgálati alanyoknak önmagában adott egyszeri, 400 mg-os ribociklib dózishoz képest az erős CYP3A4-inhibitor ritonavir (naponta kétszer 100 mg, 14 napig) és egyetlen, 400 mg-os dózis ribociklib együttes adása egészséges vizsgálati alanyoknál 3,2-szeresére emelte a ribociklib-expozíciót (AUC_{inf}), és 1,7-szeresére a csúcskoncentrációt (C_{max}). A LEQ803 (a ribociklib egy jelentős metabolitja, ami az anyavegyület expozíciójának kevesebb mint 10%-áért felelős) C_{max}-a 96%-kal és AUC_{last}-je 98%-kal csökkent. Élettani alapú farmakokinetikai (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) szimulációkkal naponta kétszer 100 mg ritonavir egyidejű alkalmazása esetén a ribociklib

(naponta egyszer 400 mg) becsült dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max}-a az 1,5-szörösére, AUC_{0-24h}-értéke pedig 1,8-szorosára emelkedett.

Az erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazását kerülni kell, ezek a teljesség igénye nélkül az alábbiak: klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, verapamil és vorikonazol (lásd 4.4 pont). Alternatívaként a kevésbé potens CYP3A4-inhibitor gyógyszerek egyidejű alkalmazását kell mérlegelni, és a betegeknél monitorozni kell a ribociklib-okozta mellékhatásokat (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont)

Ha a Kisqali és egy erős CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, akkor a Kisqali dózisát a 4.2 pontban leírtak szerint kell módosítani. Ugyanakkor ezekkel a dózismódosításokkal nincsenek klinikai adatok. A betegek közötti variabilitás miatt előfordulhat, hogy a javasolt dózismódosítás nem minden betegnél optimális, ezért a ribociklib-okozta mellékhatások szoros monitorozása javasolt. A ribociklibbel összefüggő toxicitás esetén a dózist módosítani kell, vagy meg kell szakítani a kezelést, amíg a toxicitás megszűnik (lásd 4.2 és 5.2 pont). Ha az erős CYP3A4-inhibitort abbahagyják, és a CYP3A4-inhibitor felezési idejének legalább 5-szöröse után (a kérdéses CYP3A4-inhibitor Alkalmazási előírása szerint), a Kisqali dózisát az erős CYP3A4-inhibitor elkezdése előtt alkalmazott dózisban kell ismét adni.

PBPK-szimulációk arra utaltak, hogy 600 mg-os ribociklib-dózisnál egy közepesen erős CYP3A4-inhibitor (eritromicin) 1,1-szeresére növelheti a ribociklib dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max}-át, és 1,1-szeresére az AUC-ját. PBPK-szimulációk arra utaltak, hogy egy közepesen erős CYP3A4-inhibitor dinamikus egyensúlyi állapotban 1,1-szeresére növelheti a 400 mg-os ribociklib-dózis C_{max}-át, és 1,2-szeresére az AUC-ját. A napi 200 mg-os dózis hatása előreláthatólag sorrendben a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} és az AUC 1,3-szeres és 1,5-szeres emelkedést mutatja. Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal való kezelés megkezdésekor nem szükséges a ribociklib dózisának módosítása. Ajánlott azonban a ribociklib-okozta mellékhatások monitorozása.

A betegeket arra kell utasítani, hogy kerüljék a grépfrútot és a grépfrútlevet. Ezekről ismert, hogy gátolják a citokróm CYP3A4 enzimeket, és növelhetik a ribociklib-expozíciót.

<u>Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a ribociklib plazmakoncentrációját</u>

Az egészséges vizsgálati alanyoknak önmagában adott egyszeri, 600 mg-os ribociklib-dózishoz képest az erős CYP3A4-induktor rifampicin (naponta 600 mg, 14 napig) és egyetlen, 600 mg-os dózis rifampin együttes adása 89%-kal csökkenti a ribociklib AUC_{inf}-jét, és 81%-kal a C_{max}-át. A LEQ803 C_{max}-a 1,7-szeresére nőtt, és az AUC_{inf}-je 27%-kal csökkent. Ezért előfordulhat, hogy az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása csökkent expozícióhoz vezethet, és ennek következtében ez a hatástalanság kockázatával járhat. Az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, ezek a teljesség igénye nélkül a fenitoin, a rifampicin, a karbamazepin és a közönséges orbáncfű *(Hypericum perforatum)*. Egy másik, CYP3A4-induktor potenciállal nem, vagy csak minimális ilyen potenciállal rendelkező gyógyszer egyidejű alkalmazását kell mérlegelni.

Közepesen erős CYP3A4-induktornak a ribociklib-szintre kifejtett hatását nem vizsgálták. PBPK szimulációk arra utaltak, hogy egy közepesen erős CYP3A4-induktor (efavirenz) 55%-kal csökkentheti a ribociklib dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max}-át, és 74%-kal az AUC-ját 400 mg-os ribociklib-dózis esetén, valamint sorrendben 52%-kal és 71%-kal 600 mg-os ribociklib-dózis esetén. Ezért a közepesen erős CYP3A4-induktor ribociklibbel való együttes alkalmazása csökkent expozícióhoz, és így egy gyengébb hatásosság kockázatához vezethet, főként a napi 400 mg-os, vagy 200 mg-os dózissal kezelt betegek esetében.

<u>Hatóanyagok, amelyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a Kisqali</u>

A ribociklib egy közepesen erős–erős CYP3A4-inhibitor, és kölcsönhatásba léphet az olyan hatóanyagokkal, amelyek a CYP3A4 útján metabolizálódnak, ami az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek emelkedett szérumkoncentrációjához vezethet.

Egészséges vizsgálati alanyoknál a midazolám (CYP3A4-szubsztrát) egyidejű alkalmazása a Kisqali többszöri dózisával (400 mg) 280%-kal (3,80-szorosára) növelte a midazolám-expozíciót, a midazolám önmagában történő adásához képest. PBPK-szimulációk arra utaltak, hogy a 600 mg-os dózisban adott Kisqali várhatóan 5,2-szeresére növeli a midazolám AUC-t. Általánosságban ezért, amikor a ribociklibet más gyógyszerekkel adják egyidejűleg, el kell olvasni a másik gyógyszer Alkalmazási előírását, hogy milyen javaslatokat tartalmaz a CYP3A4-inhibitorokkal történő, egyidejű alkalmazásra vonatkozóan. Elővigyázatosság javasolt egy szűk terápiás indexű, szenzitív CYP3A4-szubsztráttal való együttes alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont). Lehet, hogy egy szűk terápiás indexű, szenzitív CYP3A4-szubsztrát dózisát, mint amilyen a teljesség igénye nélkül az alfentanil, a ciklosporin, az everolimusz, a fentanil, a szirolimusz és a takrolimusz, csökkenteni kell, mivel a ribociklib növelheti ezek expozícióját.

A ribociklib egyidejű alkalmazását kerülni kell a következő, CYP3A4-szubsztrátokkal: alfuzozin, amiodaron, ciszaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolám, triazolám.

Egészséges vizsgálati alanyoknál a koffein (CYP1A2-szubsztrát) egyidejű alkalmazása a Kisqali többszöri dózisával (400 mg) 20%-kal (1,20-szorosára) növelte a koffein-expozíciót, a koffein önmagában történő adásához képest. A klinikailag releváns, 600 mg-os dózis mellett, az élettani alapú farmakokinetikai modelleket alkalmazó szimulációk azt prognosztizálták, hogy a ribociklib csak gyenge inhibitoros hatást gyakorol a CYP1A2-szubsztrátokra (az AUC < 2-szeres emelkedése).

Hatóanyagok, amelyek transzporterek szubsztrátjai

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a klinikailag releváns koncentrációkban a ribociklib gátolja a gyógyszer-transzporter Pgp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 és BSEP aktivitását. Elővigyázatosság, és a toxicitás monitorozása ajánlott ezen transzporterek szenzitív, szűk terápiás indexű szubsztrátjaival való együttes alkalmazás esetén, beleértve, de nem kizárólag a digoxint, pitavasztatint, pravasztatint, rozuvasztatint és metformint.

Gyógyszer–étel-kölcsönhatások

A Kisqali beadható étellel vagy anélkül is (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A gyomor-pH-t emelő gyógyszerek

A ribociklib 4,5-es pH-n vagy az alatt, valamint a biológiailag releváns közegben (pH 5,0 és 6,5 mellett) nagyfokú oldhatóságot mutat. A ribociklib és a gyomor-pH-t emelő gyógyszerek egyidejű alkalmazását a klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Ugyanakkor sem a populációs farmakokinetikai, sem a non-kompartment farmakokinetikai analízis során nem észlelték a ribociklib megváltozott felszívódását.

A ribociklib és a letrozol közötti gyógyszerkölcsönhatás

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálat és a populációs farmakokinetikai analízis adatai azt mutatják, ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása után nincs a ribociklib és a letrozol közötti gyógyszerkölcsönhatás.

A ribociklib és az anasztrozol közötti gyógyszerkölcsönhatás

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó adatok azt mutatták, hogy ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása után a ribociklib és az anasztrozol között nincs klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatás.

A ribociklib és a fulvesztrant közötti gyógyszerkölcsönhatás

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó adatok azt mutatták, hogy ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása után a fulvesztrant nincs klinikailag jelentős hatással a ribociklibre.

A ribociklib és a tamoxifen közötti gyógyszerkölcsönhatás

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó adatok azt mutatták, hogy a ribociklib és a tamoxifen egyidejű alkalmazása után a tamoxifen expozíciója körülbelül 2-szeresére növekedett.

A ribociklib és a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók közötti gyógyszerkölcsönhatás

A ribociklib és a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók között nem végeztek gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat (lásd 4.6 pont).

Várható kölcsönhatások

Antiarrhythmiás gyógyszerek és egyéb gyógyszerek, amelyek meghosszabbíthatják a QT-távolságot
Kerülni kell a Kisqali és az olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről ismert, hogy a QT-távolságot megnyújtó potenciállal rendelkeznek, mint például az antiarrhythmiás gyógyszerek, (a teljesség igénye nélkül: amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin és szotalol), valamint az olyan gyógyszerek együttes alkalmazását is, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot (a teljesség igénye nélkül: a klorokvin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloxacin, levofloxacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid és az intravénás ondanzetron) (lásd 4.4 pont). A Kisqali tamoxifennel kombinációban történő alkalmazása sem javasolt (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A Kisqali-kezelés megkezdése előtt tisztázni kell a terhességi státuszt.

A Kisqali–kezelésben részesülő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást (pl. kettős mechanikus módszer) kell alkalmazniuk a terápia alatt és 21 napig a Kisqali-kezelés leállítását követően.

Terhesség

Terhes nők esetében nem állnak rendelkezésre megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok. Az állatkísérletek során nyert eredmények alapján a ribociklib terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont). A Kisqali alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ribociklib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Nem állnak rendelkezésre adatok azzal kapcsolatban, hogy a ribociklib hatással van-e az anyatejjel táplált csecsemőre vagy a tejelválasztásra. Patkányoknál a ribociklib és metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. A Kisqali-t szedő betegek az utolsó dózis után legalább 21 napig ne szoptassanak.

Termékenység

A ribociklib termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletek alapján a ribociklib ronthatja a termékenységet nemzőképes férfiaknál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kisqali kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek azt kell javasolni, hogy ha a Kisqali-kezelés alatt fáradtságot, szédülést vagy vertigót észlelnek, legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Korai emlőrák
A leggyakoribb gyógyszermellékhatások (ADR) (amelyekről ≥ 20%-os gyakorisággal számoltak be) az adatállományban, amelyeknél a Kisqali plusz aromatázinhibitor (AI) esetén a gyakoriság meghaladja az önmagában alkalmazott AI mellett észlelt gyakoriságot, a neutropenia, a fertőzések, a hányinger, a fejfájás, a fáradtság, a leukopenia és a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények voltak.

A leggyakoribb 3/4. fokozatú gyógyszermellékhatások (amelyekről ≥ 2%-os gyakorisággal számoltak be) az adatállományban, amelyeknél a Kisqali plusz AI esetén a gyakoriság meghaladja az önmagában alkalmazott AI mellett észlelt gyakoriságot, a neutropenia, a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények és a leukopenia voltak.

Nemkívánatos események miatt – függetlenül azok okától – a Kisqali-t plusz AI-t kapó betegek 22,8%-ánál fordult elő dóziscsökkentés a III. fázisú klinikai vizsgálatban. A kezelés végleges abbahagyásáról a Kisqali-t plusz AI-t kapó betegek 19,7%-ánál számoltak be a III. fázisú klinikai vizsgálatban.

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák
A leggyakoribb gyógyszermellékhatások (amelyekről ≥ 20%-os gyakorisággal számoltak be) az összegzett adatállományban, amelyeknél a Kisqali plusz bármely kombináció esetén a gyakoriság meghaladja a placebo plusz bármely kombináció mellett észlelt gyakoriságot, a neutropenia, a fertőzések, a hányinger, a fáradtság, a hasmenés, a leukopenia, a hányás, a fejfájás, a székrekedés, az alopecia, a köhögés, a bőrkiütés, a hátfájás, az anaemia és a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények voltak.

A leggyakoribb 3/4. fokozatú gyógyszermellékhatások (amelyekről ≥ 2%-os gyakorisággal számoltak be) az összegzett adatállományban, amelyeknél a Kisqali plusz bármely kombináció esetén a gyakoriság meghaladja a placebo plusz bármely kombináció mellett észlelt gyakoriságot, a neutropenia, a leukopenia, a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a lymphopenia, a fertőzések, a hátfájás, az anaemia, a kimerültség, a hypophosphataemia és a hányás voltak.

Nemkívánatos események miatt – függetlenül azok okától – a Kisqali-t kapó betegek 39,5%-ánál fordult elő dóziscsökkentés, függetlenül attól, hogy milyen kombinációban kapták. A kezelés végleges abbahagyásáról a Kisqali-t bármilyen kombinációban kapó betegek 8,7%-ánál számoltak be a III. fázisú vizsgálatokban.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Korai emlőrák
A Kisqali teljes biztonságossági értékelése összesen 2525 olyan beteg adatain alapul, akik AI-vel kombinációban kapták a Kisqali-t, és akik részt vettek a randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú NATALEE klinikai vizsgálatban.

A ribociklib-expozíció medián időtartama a vizsgálat során 33,0 hónap volt, a betegek 69,4%-a 24 hónapig vagy annál hosszabb ideig kapta a kezelést, és a betegek 42,8%-a teljesítette a 36 hónapos ribociklib-kezelést.

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák
A Kisqali teljes biztonságossági értékelése összesen 1065 olyan beteg összegzett adatain alapul, akik endokrinterápiával kombinációban Kisqali-t kaptak (N = 582 aromatázinhibitorral kombinálva, és N = 483 fulvesztranttal kombinálva), és akik részt vettek a randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, III. fázisú klinikai vizsgálatokban (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI-alcsoport és MONALEESA-3).

A vizsgálati kezelés expozíciójának medián időtartama az összesített, III. fázisú vizsgálati adatállományban 19,2 hónap volt, és a betegek 61,7%-a 12 hónapig vagy annál hosszabb ideig volt kitéve a kezelésnek.

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban korai emlőrákos, illetve előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél észlelt ADR-ek (7. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

7. táblázat A III. fázisú klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentett gyógyszermellékhatások

Gyakoriság	**Korai emlőrákos betegek, akiknél a ribociklib kezdődózisa 400 mg**	**Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegek, akiknél a ribociklib kezdődózisa 600 mg**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Nagyon gyakori	Fertőzések[1]	Fertőzések[1]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Neutropenia, leukopenia	Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia
Gyakori	Anaemia, thrombocytopenia, lymphopenia	Thrombocytopenia, lázas neutropenia
Nem gyakori	Lázas neutropenia	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	-	Csökkent étvágy
Gyakori	Hypocalcaemia, hypokalaemia, csökkent étvágy	Hypocalcaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Fejfájás	Fejfájás, szédülés
Gyakori	Szédülés	Vertigo
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Gyakori	-	Fokozott lacrimatio, száraz szem
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Gyakori	-	Ájulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Köhögés	Dyspnoe, köhögés
Gyakori	Dyspnoe, interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis	Interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hányinger, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom[2]	Hányinger, hasmenés, hányás, székrekedés, hasi fájdalom[2], stomatitis, dyspepsia
Gyakori	Hányás, stomatitis[3]	Dysgeusia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Gyakori	Hepatotoxicitás[4]	Hepatotoxicitás[4]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Alopecia	Alopecia, bőrkiütés[5], pruritus
Gyakori	Bőrkiütés[5], pruritus	Száraz bőr, erythema, vitiligo
Ritka	-	Erythema multiforme
Nem ismert	-	Toxikus epidermális nekrolízis (TEN)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	-	Hátfájás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Fáradtság, gyengeség, láz	Fáradtság, perifériás oedema, láz, gyengeség
Gyakori	Perifériás oedema, oropharyngealis fájdalom	Oropharyngealis fájdalom, szájszárazság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Nagyon gyakori	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények[6]	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények[6]
Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben, megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon	Emelkedett kreatininszint a vérben, megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon

[1] Fertőzések: húgyúti fertőzések, légúti fertőzések, gastroenteritis (csak előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél), sepsis (< 1%, csak előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél).
[2] Hasi fájdalom: hasi fájdalom, felhasi fájdalom.
[3] A stomatitisbe korai emlőrákban beletartozik: stomatitis, mucositis.
[4] Hepatotoxicitás: hepaticus cytolysis, hepatocellularis károsodás (csak előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél), gyógyszer indukálta májkárosodás (< 1% korai emlőrákos betegeknél, valamint előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél), hepatotoxicitás, májelégtelenség (csak előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél), autoimmun hepatitis (egyetlen eset korai emlőrákos betegnél, valamint egyetlen eset előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegnél).
[5] Bőrkiütés: bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, viszkető kiütés.
[6] Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények: emelkedett GPT-szint, emelkedett GOT-szint, emelkedett bilirubinszint a vérben.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Neutropenia
A korai emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban a neutropenia volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás (62,5%), és a neutrophilszám 3. vagy 4. fokozatú csökkenéséről (laboratóriumi eredmények alapján) a Kisqali-t plusz aromatázinhibitort (AI) kapó betegek 45,1%-ánál számoltak be.

Azok közül a korai emlőrákos betegek közül, akiknek 2., 3. vagy 4. fokozatú neutropeniájuk volt, azoknál a betegeknél, akiknél esemény alakult ki, a megjelenésig eltelt medián időtartam 0,6 hónap volt. A ≥ 3. fokozatú mellékhatás megszűnéséig (vagy < 3. fokozatúvá történő normalizálódásig) eltelt medián időtartam 0,3 hónap volt a Kisqali plusz AI karon a kezelés megszakítása és/vagy a dózis csökkentése és/vagy a kezelés abbahagyása után. A Kisqali-t plusz AI-t kapó betegek 0,3%-ánál lázas neutropeniáról számoltak be. A kezelést neutropenia miatt kevesen hagyták abba (1,1%) a Kisqali-t plusz AI-t kapó betegek közül (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegek III. fázisú vizsgálataiban a neutropenia volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás (75,4%), és a neutrophilszám 3. vagy 4. fokozatú csökkenéséről (laboratóriumi eredmények alapján) a Kisqali-t plusz bármelyik kombinációt kapó betegek 62,0%-ánál számoltak be.

Azok közül az előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegek közül, akiknek 2., 3. vagy 4. fokozatú neutropeniájuk volt, azoknál a betegeknél, akiknél esemény alakult ki, a megjelenésig eltelt medián időtartam 17 nap volt. A ≥ 3. fokozatú mellékhatás megszűnéséig (< 3. fokozatúvá történő normalizálódásig) eltelt medián időtartam 12 nap volt a Kisqali plusz bármelyik kombinációs karon a kezelés megszakítása, és/vagy a dózis csökkentése, és/vagy a kezelés abbahagyása után. A III. fázisú vizsgálatokban Kisqali-t kapó betegek megközelítőleg 1,7%-ánál lázas neutropeniáról számoltak be. A kezelés neutropenia miatti abbahagyása alacsony volt (0,8%) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Minden beteget arra kell utasítani, hogy azonnal jelentsenek minden lázas epizódot.

Hepatobiliaris toxicitás
A korai emlőrákos, illetve előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a transzaminázok emelkedését figyelték meg.

A korai emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban hepatobiliaris toxicitási események magasabb arányban fordultak elő a Kisqali plusz AI kar, mint az AI-monoterápiás kar betegeinél (sorrendben 26,4% versus 11,2%), és több, 3./4. fokozatú nemkívánatos eseményről számoltak be a Kisqali-val plusz AI-vel kezelt betegeknél (sorrendben 8,6% versus 1,7%). Normális alkalikus foszfatázszint mellett a GPT-szintnek vagy a GOT-szintnek a normálérték felső határának háromszorosánál, valamint az össz-bilirubinszintnek a normálérték felső határának kétszeresénél magasabb, egyidejű emelkedése 8 Kisqali-val plusz AI-vel kezelt betegnél fordult elő (6 betegnél a GPT- vagy GOT-szintek rendeződtek 65–303 napon belül a Kisqali-kezelés abbahagyása után).

Az adagolás hepatobiliaris toxicitási események miatti felfüggesztéséről a Kisqali-val plusz AI-vel kezelt, korai emlőrákos betegek 12,4%-ánál számoltak be, elsősorban emelkedett GPT-szint (10,1%) és/vagy emelkedett GOT-szint (6,8%) következtében. A dózis hepatobiliaris toxicitási események miatti módosításáról a Kisqali-val plusz AI-vel kezelt betegek 2,6%-ánál számoltak be, elsősorban emelkedett GPT-szint (1,9%) és/vagy emelkedett GOT-szint (0,6%) következtében. A Kisqali-kezelés kóros májfunkciós vizsgálati eredmények vagy hepatotoxicitás miatti abbahagyása a betegek sorrendben 8,9 és 0,1%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A korai emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a 3. vagy 4. fokozatú GPT- vagy GOT-emelkedéssel járó események 80,9%-a (165/204) a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Azok közül a betegek közül, akiknek 3. vagy 4. fokozatú GPT/GOT-emelkedésük volt, a Kisqali plusz AI karban a megjelenésig eltelt medián időtartam 2,8 hónap volt. A normalizálódásig (vagy ≤ 2. fokozatúvá válásig) eltelt medián időtartam 0,7 hónap volt a Kisqali plusz AI karon.

Az előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban hepatobiliaris toxicitási események magasabb arányban fordultak elő a Kisqali plusz bármelyik kombinációs kar, mint a placebo plusz bármelyik kombinációs kar betegeinél (sorrendben 27,3% versus 19,6%), és több, 3/4. fokozatú nemkívánatos eseményről számoltak be a Kisqali-val plusz bármelyik kombinációval kezelt betegeknél (sorrendben 13,2% versus 6,1%). A Kisqali- és a placebokar esetén a GPT (11,2% versus 1,7%) és a GOT (7,8% versus 2.1%) 3. vagy 4. fokozatú emelkedéséről számoltak be. Normális alkalikus foszfatázszint mellett a GPT vagy a GOT normálérték felső határának háromszorosánál, valamint az össz-bilirubinszint normálérték felső határának kétszeresénél magasabb, egyidejű emelkedése, cholestasis nélkül, 6 betegnél fordult elő (4 beteg az A2301 [MONALEESA-2] vizsgálatban, akiknél a szintek 154 napon belül rendeződtek, és 2 beteg az F2301 [MONALEESA-3] vizsgálatban, akiknél a szintek 121 és 532 napon belül rendeződtek, a Kisqali–kezelés abbahagyása után). Az E2301 (MONALEESA-7) vizsgálatban nem fordultak elő ilyen esetek.

Az adagolás hepatobiliaris toxicitási események miatti felfüggesztéséről és/vagy a dózis módosításáról a Kisqali-val plusz bármelyik kombinációval kezelt, előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegek 12,3%-ánál számoltak be, elsősorban emelkedett GPT-szint (7,9%) és/vagy emelkedett GOT-szint (7,3%) következtében. A Kisqali plusz bármelyik kombinációs kezelés kóros májfunkciós vizsgálati eredmények vagy hepatotoxicitás miatti abbahagyása a betegek sorrendben 2,4 és 0,3%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 3. vagy 4. fokozatú GPT- vagy GOT-emelkedéssel járó események 70,9%-a (90/127) a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Azok közül a betegek közül, akiknek 3. vagy 4. fokozatú GPT/GOT-emelkedésük volt, a Kisqali plusz bármelyik kombinációs karban a megjelenésig eltelt medián időtartam 92 nap volt. A normalizálódásig (normalizálódásig vagy ≤ 2. fokozatúvá történő csökkenésig) eltelt medián időtartam a Kisqali plusz bármelyik kombinációs karban 21 nap volt.

A QT-távolság megnyúlása
A korai emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban a Kisqali plusz AI kar betegeinek 5,3%-ánál, illetve az AI-monoterápiás kar betegeinek 1,4%-ánál számoltak be a QT-távolság megnyúlásáról. A Kisqali plusz AI karon a QT-távolság megnyúlásával járó események elsősorban az EKG-n megfigyelhető QT-távolságmegnyúlás (4,3%) formájában jelentkeztek, ami az egyetlen igazolt mellékhatás volt Kisqali alkalmazása esetén. A Kisqali-val kezelt betegek 1,1%-ánál számoltak be az adagolás megszakításáról az EKG-n megfigyelhető QT-távolságmegnyúlás, valamint syncope miatt. A Kisqali-val kezelt betegek 0,1%-ánál számoltak be dózismódosításról az EKG-n megfigyelhető QT-távolságmegnyúlás miatt.

Az EKG-adatok központi elemzése azt mutatta, hogy a Kisqali plusz AI karon 10 betegnek (0,4%), az AI-monoterápiás karon pedig 4 betegnek (0,2%) volt legalább egy, 480 ms-nál nagyobb, a vizsgálat megkezdése utáni QTcF-távolságértéke. A Kisqali plusz AI karon azok közül a betegek közül, akiknél a QTcF-távolság megnyúlása nagyobb volt mint 480 ms, a megjelenésig eltelt medián időtartam 15 nap volt, és ezek a változások az adagolás felfüggesztésével és/vagy a dózis módosításával reverzibilisek voltak. A QTcF-távolság kiindulási értékhez viszonyított > 60 ms-os megnyúlását figyelték meg 19 betegnél (0,8%) a Kisqali plusz AI karon, valamint a Kisqali plusz AI karon 3 betegnél (0,1%) figyeltek meg a vizsgálat megkezdése után > 500 ms-os QTcF-távolságértéket.

Az előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegekkel végzett E2301 (MONALEESA-7) vizsgálatban az QTcF-távolság kiinduláshoz viszonyított megfigyelt átlagos növekedése körülbelül 10 ms-mal nagyobb volt a tamoxifen plusz placebo-alcsoportban, mint az NSAI plusz placebo-alcsoportban, ami arra utal, hogy a tamoxifen önmagában a QTcF-távolság megnyúlását okozza, és ez hozzájárulhat a Kisqali plusz tamoxifen csoportban megfigyelt QTcF-értékekhez. A placebokaron a QTcF-távolság a kiindulási értékhez képest > 60 ms-os növekedést mutatott a 90, tamoxifent kapó beteg közül 6-nál (6,7%), és nem fordult elő ilyen eset az NSAI betegek között (lásd 5.2 pont). A QTcF-távolság > 60 ms növekedését figyelték meg a kiinduláshoz képest a Kisqali- és tamoxifen-kombinációt kapó 87 beteg közül 14 (16,1%) esetében, a Kisqali- és NSAI-kombinációt kapó 245 beteg közül pedig 18 (7,3%) esetében. A Kisqali tamoxifennel kombinációban történő alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

Az előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a Kisqali plusz aromatázinhibitor- vagy fulvesztrant-kar betegeinek 9,3%-ánál, illetve a placebo plusz aromatázinhibitor- vagy fulvesztrant-kar betegeinek 3,5%-ánál volt legalább egy, a QT-távolság megnyúlásával járó esemény (beleértve a QT-távolság megnyúlását az EKG-n, valamint a syncopét is). Az EKG-adatok felülvizsgálata azt mutatta, hogy 15 betegnek (1,4%) volt 500 ms-nál nagyobb, a vizsgálat megkezdése utáni QTcF-értéke, és 61 betegnek (5,8%) volt a vizsgálat megkezdése óta kialakult, több mint 60 ms-os QTcF-távolság növekedése. *torsades de pointes* esetekről nem számoltak be. Az adagolás elektrokardiogram által mutatott QT-megnyúlás vagy syncope miatti felfüggesztéséről vagy a dózis módosításáról a Kisqali-val plusz aromatázinhibitorral vagy fulvesztranttal kezelt betegek 2,9%-ánál számoltak be.

Az EKG-adatok elemzése azt mutatta, hogy a Kisqali plusz aromatázinhibitor- vagy fulvesztrant-karon 55 betegnek (5,2%) és a placebo plusz aromatázinhibitor- vagy fulvesztrant-karon 12 betegnek (1,5%) volt legalább egy, 480 ms-nál nagyobb, a vizsgálat megkezdése utáni QTcF-értéke. Azok közül a betegek közül, akiknél a QTcF-távolság-megnyúlás nagyobb volt mint 480 ms, a megjelenésig eltelt medián időtartam 15 nap volt a kombinációtól függetlenül, és ezek a változások az adagolás felfüggesztésével és/vagy a dózis csökkentésével reverzibilisek voltak (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek
A korai emlőrákos betegek III. fázisú klinikai vizsgálatában 983 enyhe vesekárosodásban szenvedő, illetve 71 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteget kezeltek ribociklibbel. Nem választottak be súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont).

A három kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban 341 enyhe vesekárosodásban szenvedő, illetve 97 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos beteget kezeltek ribociklibbel. Nem választottak be súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont). A kezelés során összefüggés állt fenn a vesekárosodás kiinduláskori mértéke és a vér kreatininértékei között. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a QT-távolságmegnyúlás és a thrombocytopenia arányának enyhe emelkedését figyelték meg. Ezen toxikus hatások monitorozásával és az ilyenkor javasolt dózismódosításokkal kapcsolatban lásd a 4.2 és a 4.4 pontot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Csak korlátozott mennyiségű a tapasztalat a Kisqali túladagolásával kapcsolatban jelentett esetekkel. Túladagolás esetén tünetek, például hányinger és hányás jelentkezhetnek. Emellett haematologia toxicitás (pl. neutropenia, thrombocytopenia) és esetleg QTc-távolságmegnyúlás jelentkezhet. Minden túladagolás esetén, szükség szerint általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EF02

Hatásmechanizmus

A ribociclib a ciklindependens kináz (cyclin-dependent kinase/CDK) 4 és 6 szelektív inhibitora, ami biokémiai vizsgálatokban 0,01 (4,3 ng/ml) és 0,039 mikromólos (16,9 ng/ml) 50%-os inhibiciós (IC_{50}) értékeket eredményez. Ezek a kinázok a D-ciklinekhez történő kötődésükkor aktiválódnak, és kulcsfontosságú szerepet játszanak a szignál útvonalakon, ami a sejtciklus továbbhaladásához, és a sejtek proliferációjához vezet. A ciklin D-CDK4/6-komplex a retinoblastoma protein (pRb) foszforilációján keresztül szabályozza a sejtciklus lezajlását.

In vitro, a ribociclib által csökkentett pRb-foszforiláció a sejtciklus G1 fázisban történő megrekedését, csökkent proliferációt és szeneszcens fenotípust eredményez emlőrákmodellekben. *In vivo*, a monoterápiában adott ribociklib-kezelés tumor regresszióhoz vezetett, ami összefüggésben állt a pRb-foszforiláció gátlásssal.

Betegektől származó, ösztrogénreceptor-pozitív emlőrák xenograft modellek felhasználásával végzett *in vivo* vizsgálatokban a ribociklib és az antiösztrogének (azaz a letrozol) kombinációja a daganatnövekedés nagyobb mértékű gátlását, tartós tumorregressziót, valamint a kezelés leállítása után a daganat ismételt növekedésének későbbi elindulását eredményezte, mint bármelyik hatóanyagnak az önmagában történő adása. A betegeknél alkalmazott ribociklib immunmodulátor hatást is kifejthet azzal, hogy csökkenti a szabályozó T-sejtek számát és a CD3+ T-sejtek relatív szintjét. Ezenkívül, a fulvesztranttal kombinációban alkalmazott ribociklib daganatellenes aktivitását *in vivo* a ZR751 ER+ humán emlőrák-xenografttokat hordozó, immunhiányos egereknél értékelték, és a fulvesztranttal való kombináció teljesen leállította a daganat növekedését.

Amikor ismert ösztrogénreceptor- (ER) státuszú emlőráksejtvonal-panelen vizsgálták, a ribociklib hatásosabbnak bizonyult az ER+ emlőráksejtvonalakon, mint az ER– sejtvonalakon. Az eddig vizsgált preklinikai modellekben a ribiciklib-aktivitáshoz ép pRb-re volt szükség.

Cardialis elektrofiziológia
Három vizsgálatból álló, sorozat-EKG-kat készítettek egyetlen dózis adása után és dinamikus egyensúlyi állapotban, hogy az előrehaladott daganatos betegségben szenvedő betegeknél értékeljék a ribociklib QTc-távolságra gyakorolt hatását. Egy farmakokinetikai-farmakodinámiás analízisbe 997, 50–1200 mg-os ribociklib-dózisokkal kezelt beteget vontak be. Az analízis arra utalt, hogy a ribociklib a QTc-távolság koncentrációfüggő megnyúlását idézi elő.

Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél a QTcF-távolságban a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett, becsült átlagos változás NSAI-val vagy fulvesztranttal kombinációban alkalmazott 600 mg Kisqali esetén sorrendben 22,0 ms (90%-os CI: 20,56; 23,44) és 23,7 ms (90%-os CI: 22,31; 25,08) volt a dinamikus egyensúlyi állapotú mértani átlagos C_{max} mellett, a tamoxifen-kombinációval mért 34,7 ms (90%-os CI: 31,64; 37,78) értékhez képest (lásd 4.4 pont).

Korai emlőrákos betegekre jellemző a QTc-távolság hasonló, koncentrációfüggő növekedése. A QTcF kiinduláshoz képest bekövetkezett, becsült átlagos változása a becslések szerint kisebb mértékű a 400 mg Kisqali-val kezelt, korai emlőrákos betegeknél, mint a 600 mg Kisqali-val kezelt, előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korai emlőrák
CLEE011O12301C vizsgálat (NATALEE)
A Kisqali-t egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozták aromatázinhibitorral (AI: letrozol vagy anasztrozol) kombinációban, AI-monoterápiával összehasonlítva olyan pre-/postmenopausában lévő nők, továbbá férfiak körében HR-pozitív, HER2-negatív, II. vagy III. anatómiai stádiumú, korai emlőrák kezelésében, tekintet nélkül a betegség nyirokcsomóstátuszára, akiknél nagy volt a kiújulás kockázata; a betegség lehetett:

- II.B–III. anatómiaistádium-csoportbeli, vagy
- IIA. anatómiaistádium-csoportbeli, ami vagy:
  - nyirokcsomó-pozitív, vagy
  - nyirokcsomó-negatív, emellett:
    - 3-as szövettani fokozatú, vagy
    - 2-es szövettani fokozatú, és teljesül a következő feltételek bármelyike:
      - Ki67 ≥20%;
      - nagy kockázat génszignatúra-vizsgálat alapján.

A premenopausában levő nők, valamint a férfiak goszerelint is kaptak. A TNM-kritériumokat alkalmazva a NATALEE vizsgálatban bármilyen nyirokcsomó-érintettségű beteg részt vehetett, vagy ha nem volt nyirokcsomó-érintettség, de a daganat mérete meghaladta az 5 cm-t, vagy ha a 2. fokozatú (és nagy genomikai kockázatú, vagy Ki67 ≥20% értékű) vagy 3. fokozatú daganat mérete 2–5 cm volt.

Összesen 5101 beteget – köztük 20 férfit – randomizáltak 1:1 arányban, akik vagy 400 mg Kisqali-t és AI-t kaptak (n = 2549), vagy pedig AI-t önmagában (n = 2552). A kezelés randomizálását a

következők szerint rétegezték: anatómiai stádium (II. csoport [n = 2154 (42,2%)], illetve III. csoport [n = 2947 (57,8%)]), korábbi kezelés (neoadjuváns/adjuváns kemoterápia volt [n = 4432 (86,9%)], illetve nem volt [n = 669 (13,1%)]), menopausa szerinti státusz (premenopausában levő nők, és férfiak [n = 2253 (44,2%)], illetve postmenopausában levő nők [n = 2848 (55,8%)]) és földrajzi régió (Észak-Amerika/Nyugat-Európa/Óceánia [n = 3128 (61,3%)], illetve a világ többi része [n = 1973 (38,7%)]). A Kisqali-t napi 400 mg-os dózisban, szájon át adták, 21, egymást követő napon át, amit 7 nap kezelésmentes időszak követett, mindezt 28 napon át, naponta egyszer adott 2,5 mg letrozollal vagy 1 mg anasztrozollal kombinálva. A goszerelint 3,6 mg-os dózisban, injekcióban beadható subcutan implantátum formájában alkalmazták mindegyik 28 napos ciklus 1. napján. A Kisqali-kezelés 3 évig tartott a randomizálás időpontjától számítva (körülbelül 39 ciklus).

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 52 év volt (szélső értékek: 24–90). A betegek 15,2% a volt 65 éves vagy annál idősebb, közülük 123 beteg (2,4%) volt 75 éves vagy annál idősebb. A vizsgálatba bevont betegek fehér bőrűek (73,4%), ázsiaiak (13,2%), és fekete bőrűek vagy afroamerikaiak (1,7%) voltak. Az összes beteg ECOG teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt. A vizsgálatba történő belépés előtti 12 hónapban a betegek összesen 88,2%-a kapott neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát, és 71,6%-a kapott neoadjuváns vagy adjuváns endokrinterápiát.

A vizsgálat elsődleges végpontja az invazív betegség nélküli túlélés (invasive disease-free survival, iDFS) volt, ami alatt a randomizálástól a következők valamelyikének első bekövetkezéséig eltelt időt értették: lokálisan invazív kiújulás az emlőben, regionális invazív kiújulás, távoli kiújulás, halálozás (bármilyen okból), ellenoldali invazív emlőrák, vagy második elsődleges, nem az emlőt érintő invazív rák (leszámítva a bőr bazálsejtes és laphámsejtes carcinomáit).

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontot az elsődleges elemzéskor (2023. január 11. az adatok lezárásának időpontja). Az iDFS statisztikailag szignifikáns javulását (HR: 0,748, 95%-os CI: 0,618; 0,906; egyoldalú, stratifikált lograng-próba p-értéke: 0,0014) igazolták a Kisqali plusz AI-t kapó betegeknél az AI-monoterápiához viszonyítva. Konzisztens eredményeket figyeltek meg az anatómiai stádium, a menopauzás státusz, a régió, a nyirokcsomóstátusz, az életkor, a rassz, valamint a korábbi adjuváns/neoadjuváns kemoterápia vagy hormonterápia szerint meghatározott alcsoportokban.

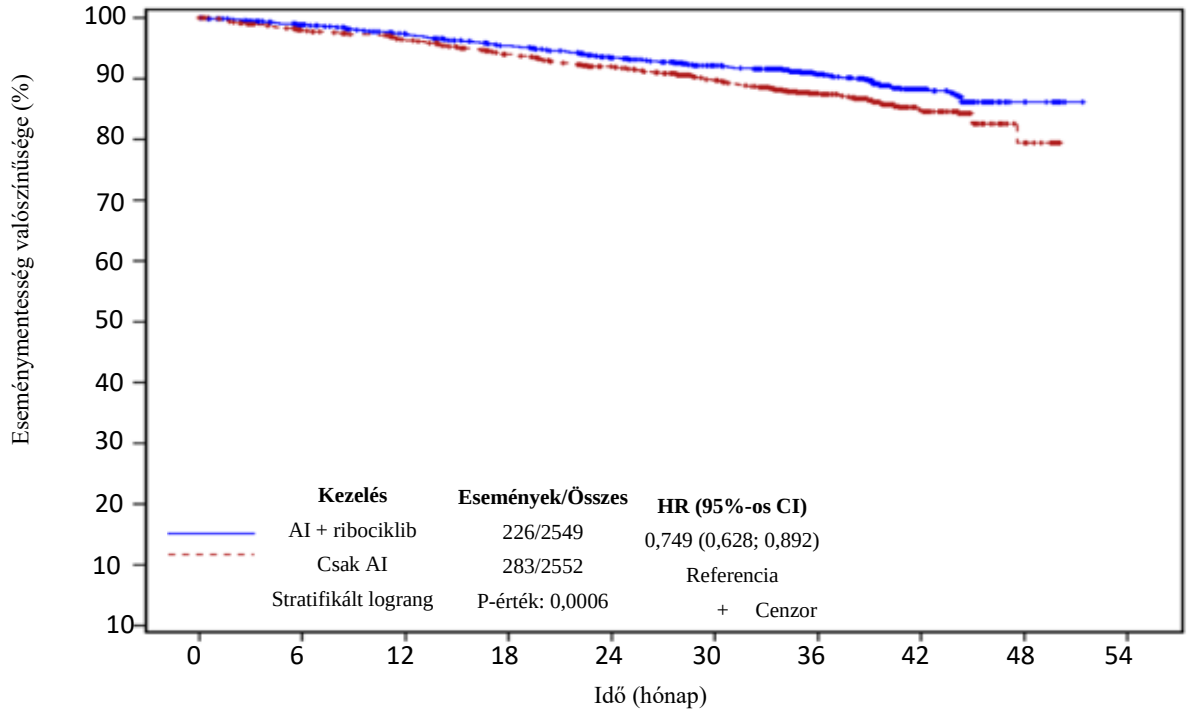
A 8. táblázat összesíti egy későbbi elemzés adatait (2023. július 21. az adatok lezárásának időpontja), az iDFS Kaplan–Meier-görbéjét az 1. ábra mutatja be. A kezelés medián időtartama az iDFS záró elemzésének időpontjában körülbelül 30 hónap volt, az iDFS medián követési időtartama pedig 33,3 hónap volt mindkét vizsgálati karon. A teljes túlélés (OS) adatait továbbra sem véglegesítették. Összesen 172 beteg (3,5%) halt meg (2525-ből 83 fő a ribociklib-karon, míg 2442-ből 89 fő az AI-monoterápiás karon, HR: 0,892, 95%-os CI: 0,661; 1,203).

8. táblázat NATALEE – Hatásossági eredmények (iDFS) a vizsgálatot végző értékelése alapján (2023. július 21. az adatok lezárásának időpontja)

	Kisqali plusz AI* N = 2549	**AI N = 2552**
Invazív betegség nélküli túlélés (iDFS[a])		
Eseménnyel érintett betegek száma (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-érték[b]	0,0006	
iDFS a 36. hónapban (%, 95%-os CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)

CI = konfidenciaintervallum; N = a betegek száma.
[a] Az iDFS alatt a randomizálástól a következők valamelyikének első bekövetkezéséig eltelt időt értették: lokálisan invazív kiújulás az emlőben, regionális invazív kiújulás, távoli kiújulás, halálozás (bármilyen okból), ellenoldali invazív emlőrák vagy második elsődleges, nem az emlőt érintő invazív rák (kivéve a bőr bazálsejtes és laphámsejtes carcinomáit)
[b] A névleges p-érték az egyoldalas stratifikált lograng-próbával került számításra.
* Letrozol vagy anasztrozol

1. ábra NATALEE – Az iDFS Kaplan–Meier-görbéje a vizsgálatot végző értékelése alapján (2023. július 21. az adatok lezárásának időpontja)



AI = aromatázinhibitor (letrozol vagy anasztrozol)
A stratifikált lograng-próba p-értéke egyoldalú.

Kettőszáznégy (8,0%) távolibetegség-mentes túlélés- (distant disease-free survival, DDFS) esemény következett be a Kisqali plusz AI karon, míg 256 (10%) esemény következett be az AI-monoterápiás karon (HR: 0,749, 95%-os CI: 0,623; 0,900).

Előrehaladott emlőrák
CLEE011A2301 vizsgálat (MONALEESA-2)
A Kisqali-t letrozollal kombinálva, illetve monoterápiában adott letrozollal összehasonlítva egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, olyan, postmenopausában lévő nők hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrákjának a kezelése során, akik az előrehaladott betegség miatt korábban még nem kaptak kezelést.

Összesen 668 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy 600 mg Kisqali-ra és letrozolra (n = 334) vagy placebóra és letrozolra (n = 334), és őket a máj- és/vagy tüdőmetasztázisok megléte alapján stratifikálták (igen [n = 292 (44%)]) versus nem [n = 376 (56%)]). A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei egyensúlyban voltak, és összehasonlíthatóak voltak a két vizsgálati kar között. A Kisqali-t napi 600 mg-os dózisban, szájon át adták, 21, egymást követő napon át, amit 7 nap kezelésmentes időszak követett, mindezt 28 napon át, naponta egyszer adott 2,5 mg letrozollal kombinálva. Nem volt megengedett, hogy a betegek a vizsgálat alatt vagy a betegség progressziója után keresztezett elrendezésben Kisqali-t kapjanak.

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 62 év volt (szélső értékek: 23–91). A betegek 44,2%-a volt 65 éves vagy annál idősebb, közülük 69 beteg volt 75 évnél idősebb. A vizsgálatba bevont betegek fehér bőrűek (82,2%), ázsiaiak (7,6%), és fekete bőrűek (2,5%) voltak. Az összes beteg kiindulási ECOG teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt. A vizsgálatba történő belépés előtt a Kisqali karon a betegek 46,6%-a kapott neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát, és 51,3%-a kapott neoadjuváns vagy adjuváns hormonellenes kezelést. A betegek 34,1%-a volt *de novo*. A betegek 22,0%-ának volt csak csontokra terjedő betegsége, és a betegek 58,8%-ának volt visceralis betegsége.

Az előzetes anasztrozol vagy letrozol (neo)adjuváns kezelésen átesett betegeknek legalább 12 hónappal a randomizációt megelőzően be kellett fejezniük a kezelést.

Elsődleges elemzés
A vizsgálat elsődleges végpontja a várt progressziómentes túlélés (PFS) események 80%-ának elérése után, a tervezett időközi analízis időpontjában teljesült. A progressziómentes túlélést a válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) felhasználásával értékelték, a vizsgálatot végzőknek a teljes populáción végzett értékelését (minden randomizált beteg) alapul véve, megerősítve az alkalmazott kezelést nem ismerő, független, központi radiológiai értékeléssel.

A hatásossági eredmények a teljes analízis halmazban („full analysis set”) a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a Kisqali-t plusz letrozolt kapó betegeknél, a placebót plusz letrozot kapó beteghez képest (relatív hazárd: 0,556, 95%-os CI: 0,429; 0,720, egyoldalas stratifikált lograng-próba szerinti p-érték 0,00000329), klinikailag jelentős terápiás hatás mellett.

A globális egészségi státusz/életminőségi adatok nem mutattak releváns különbséget a Kisqali plusz letrozol-kar és a placebo plusz letrozol-kar között.

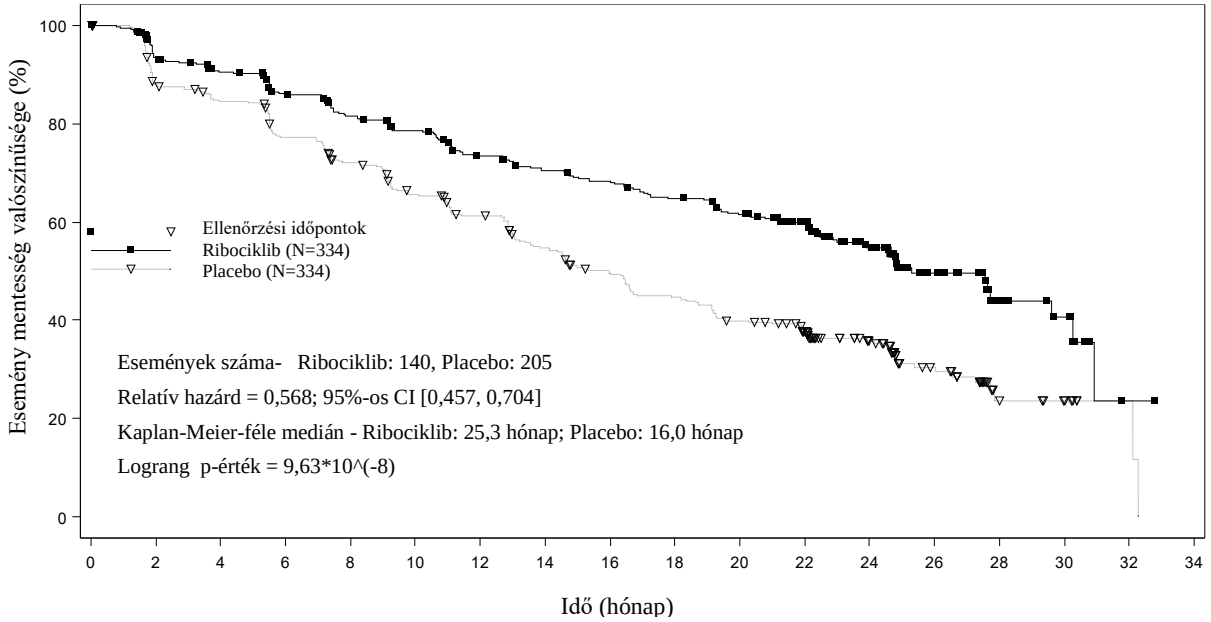
A véglegesítéshez közelebbi hatásossági adatokat (2017. január 2. az adatok lezárásának időpontja) a 9. és 10. táblázat mutatja.

A medián progressziómentes túlélés 25,3 hónap (95%-os CI: 23,0; 30,3) volt a ribociklibbel plusz letrozollal kezelt betegeknél, és 16,0 hónap (95%-os CI: 13,4; 18,2) a placebót plusz letrozolt kapó betegeknél. A becslések szerint a ribociklibet plusz letrozolt kapó betegek 54,7%-a volt progressziómentes a 24. hónapban, szemben a placebo plusz letrozol-kar betegeinek 35,9%-ával.

9. táblázat MONALEESA-2 - A vizsgálatot végző radiológiai értékelése szerinti hatásossági eredmények (progressziómentes túlélés) (2017. január 2. az adatok lezárásának időpontja)

	Frissített analízis	
	Kisqali plusz letrozol N = 334	**Placebo plusz letrozol N = 334**
Progressziómentes túlélés		
Medián PFS [hónap] (95%-os CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-érték[a]	$9{,}63\times10^{-8}$	
CI = konfidenciaintervallum; N = a betegek száma [a]a p-érték az egyoldalas stratifikált lograng-próbával került számításra.		

2. ábra MONALEESA-2 - A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja, a vizsgálatot végző értékelése szerint (2017. január 2. az adatok lezárásának időpontja)



	Még kockázattal élő beteg száma																	
Idő	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

A terápiás hatás belső konzisztenciájának vizsgálata érdekében a progressziómentes túlélés egy előre meghatározott alcsoport-analízisét végezték a prognosztikai faktorok és a kiindulási jellemzők alapján. A betegség progressziója vagy a halálozás kockázatának csökkenését figyelték meg a Kisqali plusz letrozol-kar esetén minden egyes beteg-alcsoport esetén, úgy mint életkor, rassz, korábbi adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápia vagy hormonkezelés, máj- és/vagy tüdőérintettség, valamint csak a csontokat érintő metasztatikus betegség. Ez egyértelmű volt mind a máj- és/vagy tüdőáttétes betegeknél (HR: 0,561, [95%-os CI: 0,424; 0,743], medián progressziómentes túlélés [mPFS] 24,8 hónap Kisqali plusz letrozol versus 13,4 hónap letrozol önmagában), mind a máj- és/vagy tüdőáttét nélküli betegeknél (HR: 0,597 [95%-os CI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 hónap, versus 18,2 hónap).

A teljes válaszreakció aktualizált eredményeit és a kedvező klinikai hatás rátát a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat MONALEESA-2 – Hatásossági eredmények (ORR, CBR) a vizsgálatot végző értékelése alapján (2017. január 2. az adatok lezárásának időpontja)

Analízis	**Kisqali plusz letrozol (%, 95%-os CI)**	**Placebo plusz letrozol (%, 95%-os CI)**	**p-érték[c]**
Teljes analízis halmaz	**N = 334**	**N = 334**	
Teljes válaszadási arány[a]	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9{,}18 \times 10^{-5}$
Kedvező klinikai hatás aránya[b]	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Mérhető betegségben szenvedő betegek	**n = 257**	**n = 245**	
Teljes válaszadási arány[a]	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2{,}54 \times 10^{-4}$
Kedvező klinikai hatás aránya[b]	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

[a] ORR: Teljes válaszadási arány = a teljes vagy részleges remissziót mutató betegek aránya
[b] CBR: A kedvező klinikai hatás aránya = a teljes remissziót + a részleges remissziót mutató betegek aránya (+ állapotstabilizálódás vagy nem teljes remisszió/nem progresszív betegség ≥ 24 hét)
[c] a p-értékeket egyoldalas Cochran–Mantel–Haenszel-féle khí-négyzet próbával nyerték

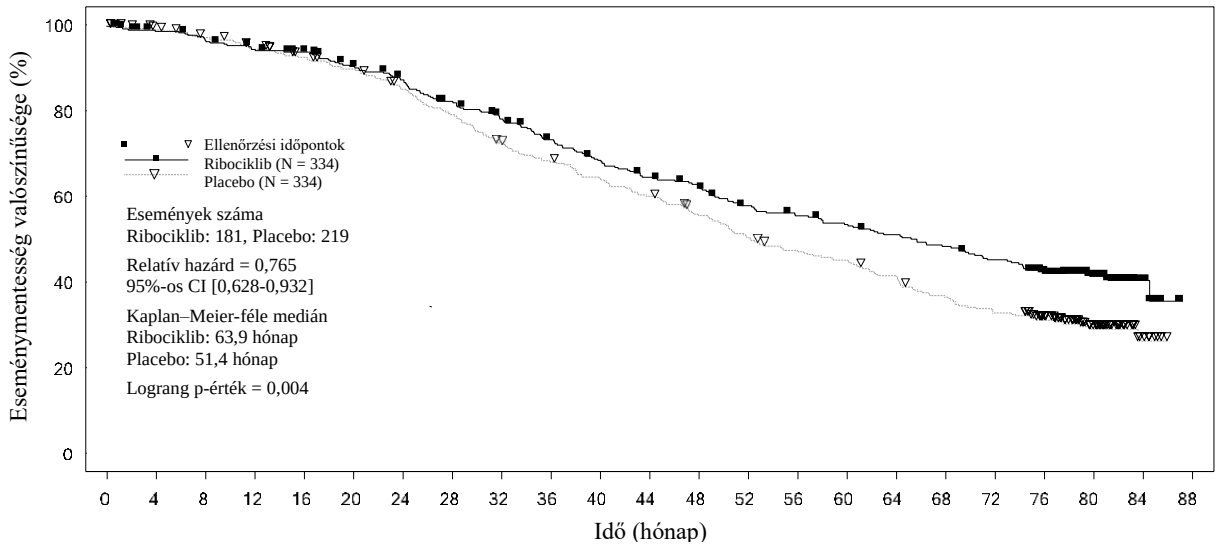
A teljes túlélés végső elemzése
A teljes túlélés teljes vizsgálati populáción végzett végső elemzésének eredményeit a 11. táblázat és a 3. ábra mutatja be.

11. táblázat MONALEESA-2 – Hatásossági eredmények (OS) (2021. június 10. az adatok lezárásának időpontja)

Teljes túlélés, teljes vizsgálati populáció	**Kisqali plusz letrozol N = 334**	**Placebo plusz letrozol N = 334**
Események száma – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Medián OS [hónap] (95%-os CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Relatív hazárd[a] (95%-os CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-érték[b]	0,004	
OS eseménymentesség aránya (%) (95%-os CI)		
24 hónap	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 hónap	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3, 49,4)
72 hónap	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

CI = konfidenciaintervallum
[a] A relatív hazárdot rétegezett Cox-féle arányos hazárd modellel állapították meg
[b] A p-értéket egyoldalú lograng-próbával állapították meg ($p < 0{,}0219$ szükséges a jobb hatásosság megállapításához). A rétegezést az IRT-vel felvett tüdő- és/vagy májáttét-státusz szerint végezték.

3. ábra MONALEESA-2 – A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a teljes populációban (2021. június 10. az adatok lezárásának időpontja)



Még kockázattal élő betegek száma

Időpont	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88
Ribociklib	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135	125	101	48	8	0
Placebo	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104	94	73	38	6	0

A lograng próbát és a Cox-féle arányos hazárd modellt a máj- és/vagy tüdőáttét szerint rétegezték IRT alapján. Az egyoldalú p-értéket rétegezett lograng-próbával állapították meg.

CLEE011E2301 (MONALEESA-7) vizsgálat

A Kisqali-t egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban értékelték, egy NSAI-val vagy tamoxifennel plusz goszerelinnel kombinálva, pre- és perimanopausában lévő nőknél, a hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrák kezelésére, NSAI-val vagy tamoxifennel plusz goszerelinnel kombinációban alkalmazott placebóval összehasonlítva. A MONALEESA-7 vizsgálatban részt vevő betegek előzőleg nem kaptak endokrin terápiát az előrehaladott emlőrák kezelésére.

Összesen 672 beteget randomizáltak 1:1 arányban 600 mg Kisqali plusz NSAI/tamoxifen plusz goszerelin (n = 335) vagy placebo plusz NSAI/tamoxifen plusz goszerelin- (n = 337) kezelésre, és a következők szerint rétegezték őket: máj- és/vagy tüdőmetasztázisok jelenléte (Igen [n = 344 (51,2%)] vagy Nem [n = 328 (48,8%)]), az előrehaladott betegség kezelésére alkalmazott előző kemoterápia (Igen [n = 120 (17,9%)] vagy Nem [n = 552 (82,1%)]), és az endokrin kombinációban alkalmazott másik készítmény (NSAI és goszerelin [n = 493 (73,4%)] vagy tamoxifen és goszerelin [n = 179 (26,6%)]). A demográfiai jellemzők és a betegség jellemzői a vizsgálat megkezdésekor egyensúlyban voltak, és összevethetők voltak a kezelési karok között. A Kisqali-t szájon át alkalmazták naponta 600 mg dózisban, 21 egymást követő napon át, ezt követően 7 nap szünettel, 28 napon át naponta egyszer, szájon át alkalmazott NSAI-val (2,5 mg letrozol vagy 1 mg anasztrozol) vagy tamoxifennel (20 mg) és 28 naponta egyszer subcutan alkalmazott goszerelinnel (3,6 mg) kombinációban, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig. A betegek a vizsgálat során vagy a betegség progressziója után nem válthattak placebóról Kisqali-ra. A kombinációban alkalmazott endokrin partner váltása sem volt megengedett.

Az ebbe a vizsgálatba beválasztott betegek medián életkora 44 év volt (tartomány: 25–58), és a betegek 27,7%-a volt 40 évesnél fiatalabb. A beválasztott betegek többsége fehér bőrű (57,7%), ázsiai (29,5%) vagy fekete bőrű (2,8%) volt, és majdnem minden beteg (99,0%) kiindulási ECOG teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt. A vizsgálatba való belépés előtt a 672 beteg 14%-a részesült előzőleg kemoterápiában az áttétes betegség kezelésére, 32,6%-a kapott adjuváns, 18,0%-a pedig neoadjuváns kemoterápiát; a betegek 39,6%-a kapott adjuváns, 0,7%-a pedig neoadjuváns

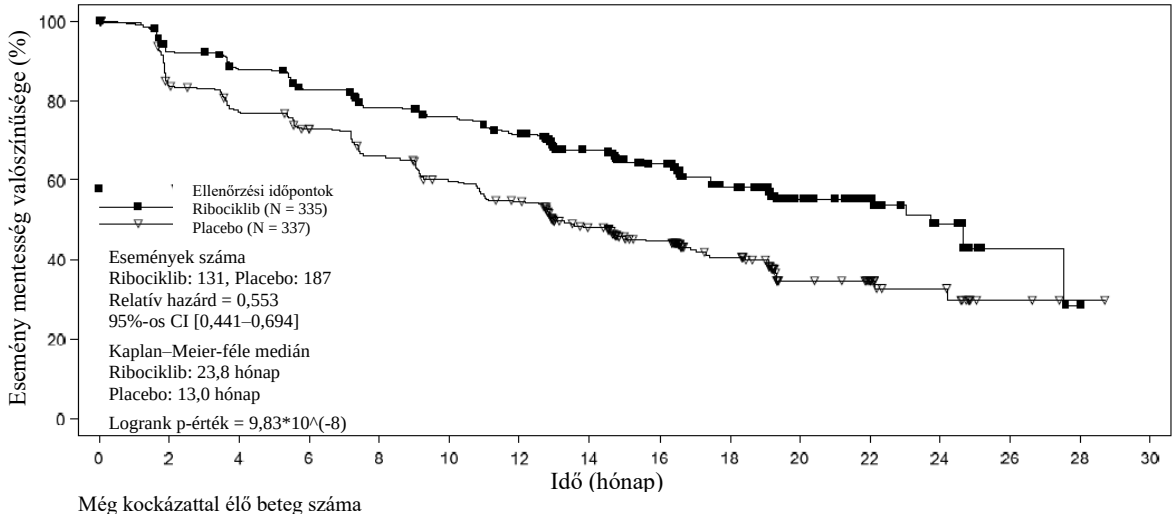
endokrinterápiát. Az E2301 vizsgálatban a betegek 40,2%-ának volt újonnan kialakult áttétes betegsége, 23,7%-nak volt csak a csontot érintő betegsége, és 56,7%-nak visceralis betegsége.

A vizsgálat elérte elsődleges végpontját az elsődleges elemzés során, amelyet a vizsgálatot végző által értékelt 318, progressziómentes túlélési (PFS) esemény bekövetkezése után végeztek el, a RECIST v1.1 kritériumok alapján, a teljes analízis halmazban (minden randomizált beteg). Az elsődleges hatásossági eredményeket alátámasztották az alkalmazott kezelést nem ismerő, független, központi radiológiai értékelés alapján kapott PFS eredmények is. Az elsődleges PFS elemzés időpontjában a medián követési idő 19,2 hónap volt.

A hatásossági eredmények a teljes vizsgálati populációban a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a Kisqali plusz NSAI/tamoxifen plusz goszerelin kombinációt kapó betegeknél, a placebo plusz NSAI/tamoxifen plusz goszerelin kombinációt kapó betegekhez képest (relatív hazárd: 0,553, 95%-os CI: 0,441; 0,694, egyoldalas stratifikált logrank próba szerinti p-érték $9{,}83 \times 10^{-8}$), klinikailag jelentős terápiás hatás mellett. A medián PFS 23,8 hónap volt (95%-os CI: 19,2; NÉ) a Kisqali plusz NSAI/tamoxifen plusz goszerelin kombinációval kezelt betegeknél, és 13,0 hónap volt (95%-os CI: 11,0; 16,4) a placebo plusz NSAI/tamoxifen plusz goszerelin kombinációval kezelt betegeknél.

A PFS eloszlását a 4. ábrán látható PFS Kaplan–Meier-féle görbe foglalja össze.

4. ábra MONALEESA-7 - A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja a teljes populációban, a vizsgálatot végző értékelése szerint



Még kockázattal élő beteg száma

Idő (hónap)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribociklib	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Placebo	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

A randomizált betegek mintegy 40%-át reprezentáló, véletlenszerűen kiválasztott alcsoport, alkalmazott kezelést nem ismerő, független, központi radiológiai értékelése alapján kapott PFS eredmények alátámasztották a vizsgálatot végző értékelése szerinti elsődleges hatásossági eredményeket (relatív hazárd: 0,427; 95%-os CI: 0,288; 0,633).

Az elsődleges PFS-elemzés időpontjában a teljes túlélési adatok, 89 (13%) halálozás mellett még nem voltak elégségesek (HR: 0,916 [95%-os CI: 0,601; 1,396]).

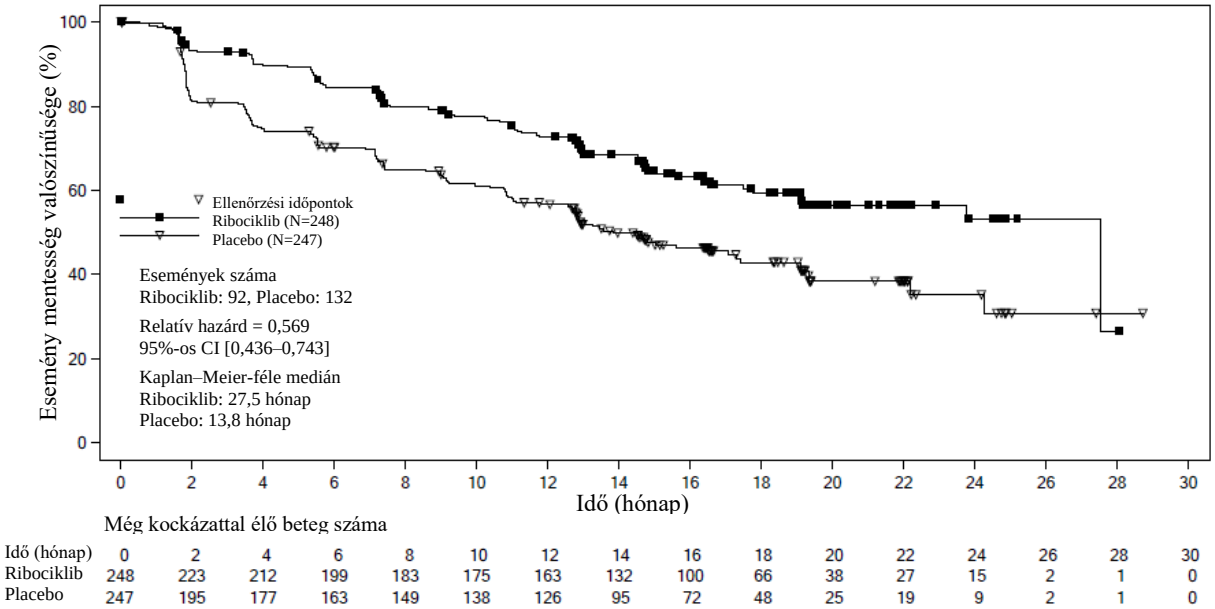
A teljes válaszadási arány (ORR) a vizsgálatot végző értékelése szerint, a RECIST v1.1 alapján magasabb volt a Kisqali-karon (40,9%; 95%-os CI: 35,6; 46,2), mint a placebo karon (29,7%; 95%-os CI: 24,8; 34,6, p = 0,00098). A megfigyelt kedvező klinikai hatás aránya (CBR) magasabb volt a Kisqali-karon (79,1%; 95%-os CI: 74,8; 83,5), mint a placebokaron (69,7%; 95%-os CI: 64,8; 74,6, p = 0,002).

A Kisqali vagy placebo plusz NSAI plusz goszerelin-kombinációt kapó 495 beteggel végzett, előre meghatározott alcsoport-analízis során a medián PFS 27,5 hónap volt (95%-os CI: 19,1; NÉ) a Kisqali plusz NSAI-alcsoportban és 13,8 hónap (95%-os CI: 12,6; 17,4) a placebo plusz NSAI-alcsoportban [HR: 0,569; 95%-os CI: 0,436; 0,743]. A hatásossági eredményeket a 12. táblázat foglalja össze, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket pedig az 5. ábra mutat.

12. táblázat MONALEESA-7 - Hatásossági eredmények (PFS) az NSAI-t kapó betegeknél

	Kisqali plusz NSAI plusz goszerelin N = 248	**Placebo plusz NSAI plusz goszerelin N = 247**
Progressziómentes túlélés[a]		
Medián PFS [hónap] (95%-os CI)	27,5 (19,1; NÉ)	13,8 (12,6; 17,4)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI = konfidenciaintervallum; N = a betegek száma; NÉ = Nem értékelhető. [a] PFS a vizsgálatot végző radiológiai értékelése alapján		

5. ábra MONALEESA-7 – A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja, a vizsgálatot végző értékelése szerint, NSAI-t kapó betegeknél



A vizsgálatot végző értékelése szerinti, RECIST v1.1 kritériumokon alapuló teljes válaszadási arányra (ORR) és a kedvező klinikai hatás arányára (CBR) vonatozó hatásossági eredményeket a 13. táblázat tünteti fel.

13. táblázat MONALEESA-7 – Hatásossági eredmények (ORR, CBR) a vizsgálatot végző értékelése szerint, NSAI-t kapó betegeknél

Analízis	Kisqali plusz NSAI plusz goszerelin (%, 95%-os CI)	Placebo plusz NSAI plusz goszerelin (%, 95%-os CI)
Teljes analízis halmaz	**N = 248**	**N = 247**
Teljes válaszadási arány (ORR)[a]	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Kedvező klinikai hatás aránya (CBR)[b]	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Mérhető betegségben szenvedő betegek	**n = 192**	**n = 199**
Teljes válaszadási arány[a]	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Kedvező klinikai hatás aránya[b]	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
[a]ORR: a teljes választ + a részleges választ mutató betegek aránya [b]CBR: a teljes választ + a részleges választ mutató betegek aránya (+ állapotstabilizálódás vagy nem teljes remisszió/nem progresszív betegség ≥ 24 hét)		

A Kisqali plusz NSAI-alcsoportban kapott eredmények az életkor, rassz, előző adjuváns/neoadjuváns kemoterápia vagy hormonális terápiák, a máj és/vagy tüdő érintettsége és a kizárólag a csontot érintő metasztatikus betegség szerinti alcsoportokban konzisztensek voltak.

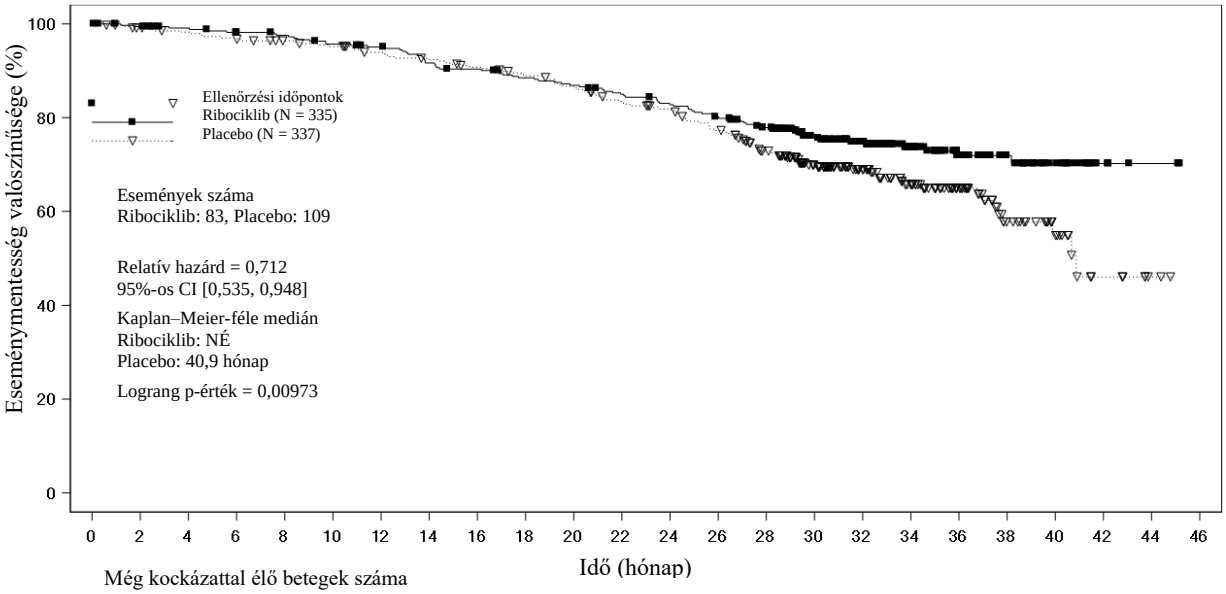
A véglegesítéshez közelebbi teljes túlélési adatokat (2018. november 30. az adatok lezárásának időpontja) a 14. táblázat, valamint a 6. és 7. ábra mutatja.

A teljes túlélés második elemzésében a vizsgálat elérte a kulcsfontosságú másodlagos végpontját a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulásának igazolásával.

14. táblázat MONALEESA-7 – Hatásossági eredmények (OS) (2018. november 30. az adatok lezárásának időpontja)

	Frissített elemzés	
Teljes túlélés, teljes vizsgálati populáció	**Kisqali 600 mg N = 335**	**Placebo N = 337**
Események száma – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Medián OS [hónap] (95%-os CI)	NÉ (NÉ; NÉ)	40,9 (37,8; NÉ)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,712 (0,535–0,948)	
p-érték[a]	0,00973	
Teljes túlélés, NSAI-alcsoport	**Kisqali 600 mg n = 248**	**Placebo n = 247**
Események száma – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Medián OS [hónap] (95%-os CI)	NÉ (NÉ; NÉ)	40,7 (37,4; NÉ)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI = konfidenciaintervallum; NÉ = nem értékelhető; N = a betegek száma; [a] a p-érték egyoldalas lograng-próbával került számításra, amelyet a tüdő- és/vagy májáttétek, az előrehaladott betegség kezelésére alkalmazott előző kemoterápia, valamint endokrin partner szerint rétegeztek interaktív válaszadó technológia (IRT) alapján.		

6. ábra MONALEESA-7 – A teljes túlélés végső elemzésének Kaplan–Meier-féle pontdiagramja (2018. november 30. az adatok lezárásának időpontja)

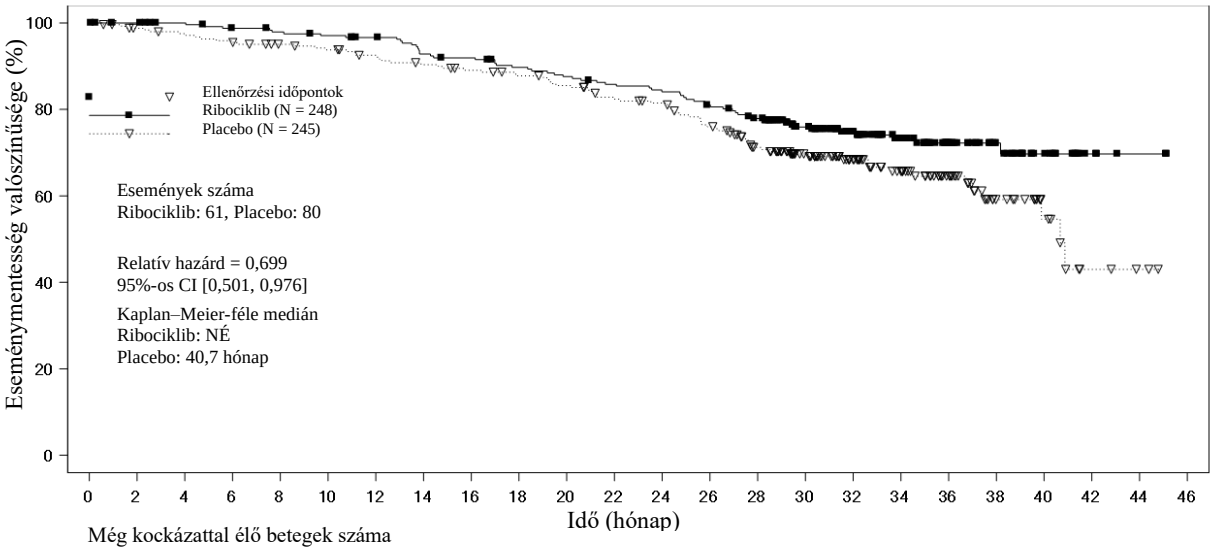


Még kockázattal élő betegek száma

Idő (hónap)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociklib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Placebo	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

A lograng próbát és a Cox-féle modellt a tüdő- és/vagy májáttét, az előrehaladott betegség kezelésére alkalmazott előző kemoterápia, valamint kombinációban alkalmazott endokrin partner szerint rétegezték IRT alapján

7. ábra MONALEESA-7 – A teljes túlélés végső elemzésének Kaplan–Meier-féle pontdiagramja azoknál a betegeknél, akik NSAI-t kaptak (2018. november 30. az adatok lezárásának időpontja)



Még kockázattal élő betegek száma

Idő (hónap)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociklib	248	245	241	236	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Placebo	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

A relatív hazárd nem rétegezett Cox-féle modellen alapul.

Továbbá a vizsgálatban korábban ribociklibet kapott betegeknél kisebb volt a következő vonalbeli kezelés alatti progresszió vagy a halál valószínűsége (PFS2), mint a placebokarra sorolt betegeknél; HR = 0,692 (95%-os CI: 0,548; 0,875) a teljes vizsgálati populációban. A PFS2 mediánja 32,3 hónap volt (95%-os CI: 27,6; 38,3) a placebokaron, a ribociklib-karon pedig nem érték el a betegek (95%-os CI: 39,4; NÉ). Hasonló eredményeket figyeltek meg az NSAI-alcsoportban is HR = 0,660 (95%-os CI:

0,503; 0,868) értékkel, ahol a PFS2 mediánja 32,3 hónap volt (95%-os CI: 26,9; 38,3) a placebokaron, míg a ribociklib-karon nem érték el a betegek (95%-os CI: 39,4; NÉ).

CLEE011F2301 (MONALEESA-3) vizsgálat
A Kisqali-t egy 2:1 arányban randomizált, kettős vak, placebo kontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban értékelték 726, előzőleg endokrinterápiában nem részesült vagy csak egy előző vonalbeli endokrinterápiában részesült, postmenopausában lévő nőnél, a hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrák kezelésére, fulvesztranttal kombinálva, az önmagában alkalmazott fulvesztranttal összehasonlítva.

Az ebbe a vizsgálatba beválasztott betegek medián életkora 63 év volt (tartomány: 31–89). A betegek 46,7%-a 65 éves vagy annál idősebb volt, köztük 13,8% 75 éves vagy annál idősebb beteggel. A beválasztott betegek fehér bőrű (85,3%), ázsiai (8,7%) vagy fekete bőrű (0,7%) csoportokba tartoztak, és majdnem minden beteg (99,7%) ECOG teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt. Ebbe a vizsgálatba első és másodvonalbeli kezelést kapó betegeket vontak be (akik közül 19,1% újonnan kialakuló metasztatikus betegségben szenvedett). A vizsgálatba való belépés előtt a betegek 42,7%-a kapott adjuváns, 13,1%-a pedig neoadjuváns kemoterápiát, míg 58,5% kapott adjuváns, 1,4% pedig neoadjuváns endokrinterápiát. 21% kapott előzőleg endokrinterápiát előrehaladott emlőrák kezelésére. Az F2301 vizsgálatban a betegek 21,2%-a csak csontot érintő betegségben, 60,5%-a pedig visceralis betegségben szenvedett.

Elsődleges elemzés
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját az elsődleges elemzés során, amelyet a vizsgálatot végző által értékelt 361, progressziómentes túlélési (PFS) esemény bekövetkezése után végeztek el, a RECIST v1.1 kritériumok alapján, a teljes analízishalmazban (minden randomizált beteg, 2017. november 3. az adatok lezárásának időpontja). Az elsődleges PFS elemzés időpontjában a medián követési idő 20,4 hónap volt.

Az elsődleges hatásossági eredmények a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a Kisqali plusz fulvesztrant kombinációt kapó betegeknél, a placebo plusz fulvesztrant kombinációt kapó betegekhez képest a teljes analízis halmazban (relatív hazárd: 0,593, 95%-os CI: 0,480; 0,732, egyoldalas stratifikált lograng próba szerinti p-érték $4{,}1 \times 10^{-7}$), a progresszió vagy a halálozás relatív kockázatának becsült 41%-os csökkenése mellett a Kisqali plusz fulvesztrant-kar javára.

Az elsődleges hatásossági eredményeket alátámasztotta a képalkotó eljárások 40%-át reprezentáló, véletlenszerűen kiválasztott alcsoport esetében alkalmazott, a kezelést nem ismerő, független, központi radiológiai értékelése (relatív hazárd = 0,492; 95%-os CI: 0,345; 0,703).

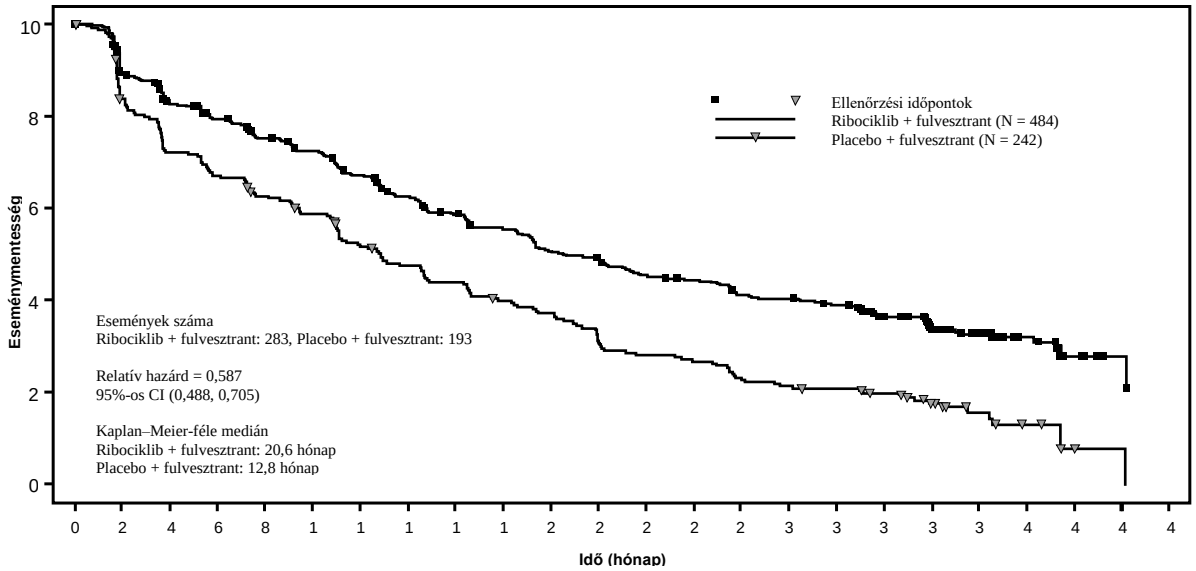
Elvégezték a PFS leíró frissítését a teljes túlélés második időközi analízisekor. A teljes populáció és az alcsoportok korábbi endokrinterápia alapján frissített PFS-eredményeit a 15. táblázat foglalja össze, a Kaplan–Meier-görbe pedig a 8. ábrán látható.

15. táblázat MONALEESA-3 (F2301) - Frissített PFS eredmények a vizsgálatot végző értékelése alapján (2019. június 3. az adatok lezárásának időpontja)

	Kisqali plusz fulvesztrant N = 484	**Placebo plusz fulvesztrant N = 242**
Progressziómentes túlélés a teljes vizsgálati populációban		
Események száma – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Medián PFS [hónap] (95%-os CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Első vonalbeli elrendezéses alcsoport[a]	**Kisqali plusz fulvesztrant n = 237**	**Placebo plusz fulvesztrant n = 128**
Események száma – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Medián PFS [hónap] (95%-os CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Második vonalbeli elrendezéses vagy korán recidiváló alcsoport[b]	**Kisqali plusz fulvesztrant n = 237**	**Placebo plusz fulvesztrant n = 109**
Események száma – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Medián PFS [hónap] (95%-os CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,571 (0,443; 0,737)	

CI = konfidenciaintervallum
[a] *de novo* előrehaladott emlőrákos, korábbi endokrinterápiában nem részesült betegek, valamint 12 hónapos (neo)adjuváns endokrinterápia teljesítése után recidivált betegek.
[b] olyan betegek, akiknek a betegsége recidivált adjuváns terápia során vagy egy (neo)adjuváns endokrinterápia teljesítése után 12 hónapon belül, valamint olyan betegek, akiknél progresszió következett be az előrehaladott betegségre adott egyvonalbeli endokrinterápia után

8. ábra MONALEESA-3 (F2301) – A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja, a vizsgálatot végző értékelése szerint (FAS) (2019. június 3. az adatok lezárásának időpontja)



A vizsgálatot végző értékelése szerinti, RECIST v1.1 kritériumokon alapuló teljes válaszadási arányra (ORR) és a kedvező klinikai hatás arányára (CBR) vonatozó hatásossági eredményeket a 16. táblázatban tüntetjük fel.

16. táblázat MONALEESA-3 - Hatásossági eredmények (ORR, CBR) a vizsgálatot végző radiológiai értékelése alapján (2017. november 3. az adatok lezárásának időpontja)

Analízis	**Kisqali plusz fulvesztrant (%, 95%-os CI)**	**Placebo plusz fulvesztrant (%, 95%-os CI)**
Teljes analízis halmaz	**N = 484**	**N = 242**
Teljes válaszadási arány (ORR)[a]	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Kedvező klinikai hatás aránya (CBR)[b]	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Mérhető betegségben szenvedő betegek	**n = 379**	**n = 181**
Teljes válaszadási arány[a]	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Kedvező klinikai hatás aránya[b]	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)

[a] ORR: a teljes választ + a részleges választ mutató betegek aránya
[b] CBR: a teljes választ + a részleges választ mutató betegek aránya (+ állapotstabilizálódás vagy nem teljes remisszió/nem progresszív betegség ≥ 24 hét)

A Kisqali plusz fulvesztrant kombinációval kezelt betegek előre meghatározott alcsoport analízisén alapuló relatív hazárd értékek konzisztens előnyt igazoltak a különböző alcsoportokban, így az életkor, a korábbi kezelés (korai vagy előrehaladott), az előző adjuváns/neoadjuváns kemoterápia vagy hormonális terápia, a máj és/vagy a tüdő érintettsége és a csak csontot érintő metasztatikus betegség szerinti csoportokban.

A teljes túlélés elemzése
A teljes túlélés második elemzésekor a vizsgálat elérte másodlagos végpontját, azaz sikerült a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolni.

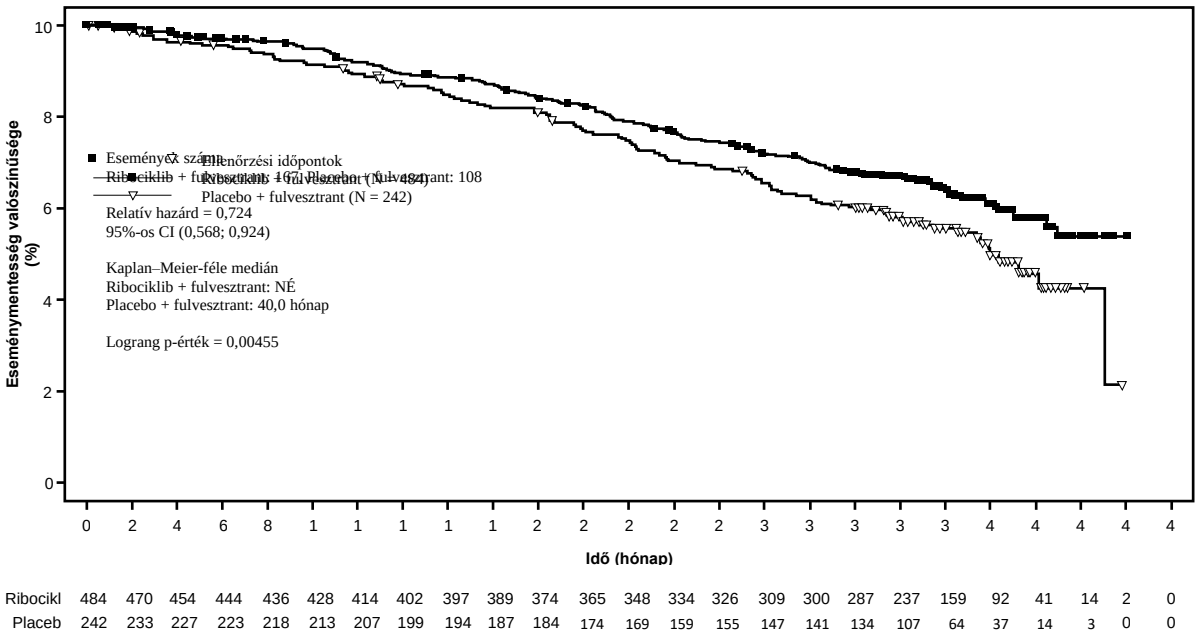
A teljes túlélés teljes vizsgálati populáción végzett végső elemzésének eredményeit, valamint az alcsoportok elemzését a 17. táblázat és a 9. ábra mutatja be.

17. táblázat Hatásossági eredmények (OS) a MONALEESA-3 (F2301) vizsgálatban (2019. június 3. az adatok lezárásának időpontja)

	Kisqali plusz fulvesztrant	**Placebo plusz fulvesztrant**
Teljes vizsgálati populáció	N = 484	N = 242
Események száma – n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Medián OS [hónap (95%-os CI)]	NÉ (NÉ; NÉ)	40 (37; NÉ)
HR (95%-os CI)[a]	0,724 (0,568; 0,924)	
p-érték[b]	0,00455	
Első vonalbeli elrendezéses alcsoport	**n = 237**	**n = 128**
Események száma – n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95%-os CI)[c]	0,700 (0,479; 1,021)	
Második vonalbeli elrendezéses vagy korán recidiváló alcsoport	**n = 237**	**n = 109**
Események száma – n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95%-os CI)[c]	0,730 (0,530; 1,004)	

NÉ = Nem értékelhető
[a] A relatív hazárdot Cox-féle arányos hazárd modellel állapították meg, amelyet tüdő- és/vagy májáttétek, valamint az előző endokrinterápia szerint rétegeztek.
[b] Az egyoldalú p-értéket lograng-próbával állapították meg, amelyet tüdő- és/vagy májáttétek, valamint az előző endokrinterápia szerint rétegeztek IRT alapján. A P-érték egyoldalú, és 0,01129-es küszöbértékkel hasonlították össze. A küszöbértéket Lan–DeMets (O'Brien–Fleming) alfa-elosztásos függvénnyel határozták meg 0,025-ös általános szignifikanciaszintre.
[c] A relatív hazárdot nem rétegezett Cox-féle arányos hazárd modellel állapították meg.

9. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a MONALEESA-3 (F2301) vizsgálatban (teljes analízishalmaz [full analysis set, FAS]) (2019. június 2. az adatok lezárásának időpontja)



A lograng-próbát és a Cox-féle modellt a tüdő- és/vagy májáttét, az előrehaladott betegség kezelésére alkalmazott előző kemoterápia, valamint a kombinációban alkalmazott endokrin partner szerint rétegezték IRT alapján

A Kisqali-t kapó vizsgálati karon hosszabb volt a következő vonalbeli kezelés alatti progresszióig vagy a halálozásig eltelt idő (PFS2), mint a placebokarra sorolt betegeknél (HR: 0,670 [95%-os CI: 0,542; 0,830]) a teljes vizsgálati populációban. A medián PFS2 39,8 hónap (95%-os CI: 32,5; NÉ) volt a Kisqali-karon és 29,4 months (95%-os CI: 24,1; 33,1) a placebokaron.

Idősek
A MONALEESA-2 és a MONALEESA-3 vizsgálatban Kisqali-t kapó összes beteg közül a betegek reprezentatív aránya volt ≥ 65 éves, illetve ≥ 75 éves (lásd 5.1 pont). A Kisqali biztonságossága vagy hatásosssága tekintetében nem figyeltek meg általános különbségeket ezek között a betegek és a fiatalabb betegek között (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek
A három kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban (MONALEESA-2, MONALEESA-3 és MONALEESA-7) 510 ép vesefunkciójú beteget (53,8%), 341 enyhe vesekárosodással érintett beteget (36%) és 97 közepesen súlyos vesekárosodással érintett beteget (10,2%) kezeltek ribociklibbel. Nem választottak be súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket. A PFS-eredmények konzisztensek voltak azoknál az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik 600 mg kezdő dózisban kaptak ribociklibet, összehasonlítva azokkal, akiknek a veséje normálisan működött. A biztonságossági profil általánosságban konzisztens volt a különböző vesekohorszokban (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Kisqali vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A ribociklib farmakokinetikai tulajdonságait előrehaladott tumoros betegeknél vizsgálták, napi 50–1200 mg-os *per os* dózisok után. Az egészséges vizsgálati alanyok egyetlen, 400–600 mg *per os* dózist vagy 400 mg-os, ismételt napi dózisokat (8 nap) kaptak.

Felszívódás

A ribociklib abszolút biohasznosulásának mértani átlaga 65,8% volt egészséges alanyoknál a hatóanyag egyszeri 600 mg-os, szájon át alkalmazott dózisát követően.

A C_{max} eléréséig szükséges időtartam (t_{max}) a ribociklib szájon át történő alkalmazást követően 1–4 óra volt. A ribociklib a vizsgált dózistartományban (50–1200 mg) az expozíciónak (C_{max} és AUC) valamivel a dózissal arányosnál magasabb növekedését mutatta. Napi egyszeri ismételt adagolás után a dinamikus egyensúlyi állapot általában 8 nap után került elérésre, és a ribociklib 2,51-os geometriai átlagú akkumulációs aránnyal akkumulálódik (szélső értékek: 0,97; 6,40).

A táplálék hatása
Az éhomi állapothoz képest egyszeri 600 mg-os ribociklib filmtabletta szájon át történő alkalmazása magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étellel nem volt hatással a ribociklib felszívódásának sebességére és mértékére.

Eloszlás

A ribociklib humán plazmafehérjékhez történő *in vitro* kötődése megközelítőleg 70% volt, és 10 ng/ml és 10 000 ng/ml között független volt a koncentrációtól. A ribociklib egyenlő módon oszlott el a vörösvértestek és a plazma között, és az átlagos *in vitro* vér-plazma arány 1,04 volt. A populációs farmakokinetikai analízis alapján dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos eloszlási térfogat (Vss/F) 1090 l volt.

Biotranszformáció

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt mutatták, hogy a ribociklib embernél elsősorban a hepaticus metabolizmuson keresztül eliminálódik, főként a CYP3A4-en keresztül. Egyszeri 600 mg-os, [^{14}C]-gyel jelzett ribociklib szájon át történő alkalmazását követően embereknél a ribociklib metabolizmusának elsődleges útvonala az oxidáció (dealkiláció, C és/vagy N-oxigenizáció, oxidáció (-2H)) és ezek kombinációja. A ribociklib fázis I metabolitjainak fázis II konjugátumai közé tartozik az N-acetiláció, szulfatálódás, cisztein konjugáció, glikozidáció és glükuronidáció. A plazmában a ribociklib volt a legfőbb keringő, gyógyszerből származó entitás. A jelentősebb keringő metabolitok közé tartozik az M13 (CCI284, N-hidroxiláció), az M4 (LEQ803, N-demetiláció) és M1 (szekunder glükuronid). A ribociklib klinikai aktivitását (farmakológiai és biztonságossági) elsősorban az anyavegyület adta, a keringő metabolitok elhanyagolható részvételével.

A ribociklib nagymértékben metabolizálódott, és a változatlan gyógyszer dózisának a 17,3%-a ürült a széklettel, és 12,1%-a ürült a vizelettel. Az LEQ803 egy jelentős metabolit volt az excretumokban, és az alkalmazott dózis kb. 13,9%-át tette ki a székletben, és 3,74%-át a vizeletben. Számos egyéb metabolitot mutattak ki a székletben és a vizeletben egyaránt, csekély mennyiségben (az alkalmazott dózis ≤ 2,78%-a).

Elimináció

Az előrehaladott állapotú tumoros betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban, 600 mg-os dózis mellett a plazmából történő effektív felezési idő geometriai átlaga (az akkumulációs ráta alapján) 32,0 óra volt (63% CV), és a látszólagos oralis clearance geometriai átlaga (CL/F) 25,5 l/óra (66% CV) volt. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a ribociklib expozíciója korai emlőrákos betegeknél várhatólag némileg elmarad attól, ami azonos dózis alkalmazása esetén előrehaladott emlőrákos betegeknél jön létre. Az egészséges vizsgálati alanyokkal 600 mg-os dózissal végzett vizsgálatokban a plazmában a ribociklib látszólagos terminális felezési idejének geometriai átlaga ($T_{1/2}$) 29,7–54,7 óra, és a ribociklib látszólagos oralis clearance-ének geometriai átlaga 39,9–77,5 l/óra volt.

A ribociklib és metabolitjai elsősorban a széklettel eliminálódnak, a renális útvonal csekély részvétele mellett. Hat egészséges vizsgálati alanynál, a [14C]-gyel jelzett ribociklib egyetlen *per os* dózisa után a teljes beadott radioaktív dózis 91,7%-a volt visszanyerhető 22 napon belül. A széklet volt a kiválasztás fő útvonala (69,1%), és a dózis 22,6%-a volt visszanyerhető a vizeletből.

Linearitás/nem linearitás

A ribociklib az 50–1200 mg-os dózistartományban az expozíciónak (C_{max} és AUC) valamivel a dózissal arányosnál magasabb növekedését mutatta, mind az egyszeri dózis, mind az ismételt adagolás után. Ezt az analízist a legtöbb dózis-kohorsz esetén korlátozza a kis mintaméret, és az adatok többsége a 600 mg-os dózis-kohorszból származik.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
A veseműködés hatását a ribociklib farmakokinetikájára egy vesekárosodás-vizsgálatban értékelték 14 egészséges, ép vesefunkciójú (abszolút glomeruláris filtrációs ráta [aGFR] ≥ 90 ml/perc), 8 enyhe vesekárosodásban szenvedő (aGFR 60 – < 90 ml/perc), 6 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (aGFR 30 – < 60 ml/perc), 7 súlyos vesekárosodásban szenvedő (aGFR 15 – < 30 ml/perc) és 3 végstádiumú vesebeteg (ESRD) (aGFR < 15 ml/perc) résztvevő bevonásával, egyszeri 400 mg ribociklib adása mellett.

Az AUC_{inf} 1,6-szorosára, 1,9-szeresére és 2,7-szeresére, a C_{max} pedig 1,8-szorosára,1,8-szorosára és 2,3-szorosára emelkedett az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodással érintett betegeknél az ép vesefunkciójú betegek expozíciójához képest. Mivel a ribociklib hatásosságának és biztonságosságának vizsgálataiban nagy arányban vettek részt enyhe vesekárosodással érintett betegek

(lásd 5.1 pont), a közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásos résztvevők adatait a vesekárosodás-vizsgálatban összehasonlították az ép vesefunkciójú és enyhe vesekárosodással érintett résztvevők összevont adataival is. Az ép vesefunkciójú és az enyhe vesekárosodással érintett résztvevők összevont adataihoz viszonyítva az AUC_{inf} 1,6-szorosára és 2,2-szeresére, a C_{max} pedig 1,5-szeresére és 1,9-szeresére nőtt a közepesen súlyos, illetve a súlyos vesekárosodással érintett betegeknél. A résztvevők csekély száma miatt nem számolták ki, hányszoros a különbség ESRD-s résztvevők esetén, mindazonáltal az eredmények a ribociklib-expozíció hasonló vagy némileg nagyobb mértékű növekedését jelzik, mint a súlyos vesekárosodással érintett résztvevőknél.

A vesefunkciónak a ribociklib farmakokinetikájára kifejtett hatását olyan hatásossági és biztonságossági vizsgálatokban részt vevő, előrehaladott vagy metasztatizáló emlődaganatos betegeknél is értékelték, amelyekben a betegek a 600 mg-os kezdő dózist kapták (lásd 5.1 pont). Egy alcsoportelemzésben olyan farmakokinetikai adatokat tanulmányoztak, amelyeket előrehaladott vagy metasztatizáló emlődaganatos betegekkel végzett vizsgálatokban gyűjtöttek 600 mg ribociklib egyszeri dózisának vagy ismételt dózisainak szájon át történő alkalmazása után. Ebben az alcsoportelemzésben a ribociklib enyhe (n = 57) vagy közepesen súlyos (n = 86) vesekárosodásos betegeknél mért AUC_{inf}- és C_{max}-értéke összehasonlítható volt az ép vesefunkciójú betegek (n = 86) AUC_{inf}- és C_{max}-értékeivel, ami arra utal, hogy az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás nem fejt ki klinikailag jelentős hatást a ribociklib expozíciójára.

Májkárosodás
Egy májkárosodásban szenvedő, nem rákos betegekkel végzett farmakokinetikai vizsgálat alapján az enyhe májkárosodásnak nem volt a ribociklib expozíciójára gyakorolt hatása (lásd 4.2 pont). A ribociklib átlagos expozíciója kevesebb, mint 2-szeresére emelkedett a közepesen súlyos (geometriai átlag arány [GMR]: 1,44 a C_{max}; és 1,28 az AUC_{inf} esetén) és súlyos (GMR: 1,32 a C_{max}; és 1,29 az AUC_{inf} esetén) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján, amelyben 160, egészséges májfunkciójú, előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos beteg és 47, enyhe májkárosodásban szenvedő beteg vett részt, az enyhe májkárosodásnak nem volt a ribociklib expozíciójára gyakorolt hatása, amely tovább erősíti egy, kifejezetten a májkárosodás hatásait értékelő vizsgálat eredményeit. A ribociklibet emlőrákos, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Az életkor, a testtömeg, a nem és a rassz hatása
A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak, a testtömegnek vagy a nemi hovatartozásnak nincsenek a ribociklib szisztémás expozíciójára gyakorolt, olyan hatásaik, amelyek a dózis módosítását igényelnék. A farmakokinetikai tulajdonságokban a rassz miatt megmutatkozó különbségekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy azokból következtetéseket lehessen levonni.

In vitro interakciós adatok

A ribociklib citokróm-P450 enzimekre kifejtett hatása
In vitro a ribociklib a klinikailag releváns koncentrációkban reverzíbilis CYP1A2-, CYP2E1- és CYP3A4/5-inhibitor, és időfüggő CYP3A4/5-inhibitor volt. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a klinikailag releváns koncentrációkban a Kisqali nem rendelkezik a CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2D6 aktivitását gátló potenciállal. A ribociklib nem rendelkezik időfüggő, a CYP1A2-t, a CYP2C9-et és a CYP2D6-ot gátló potenciállal.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a Kisqali nem rendelkezik az UGT-enzimeket vagy a CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 CYP-enzimeket a PXR útján indukáló potenciállal. Ezért nem valószínű, hogy a Kisqali hatással lenne ezeknek az enzimeknek a szubsztrátjaira. Az *in vitro* adatok nem elégségesek ahhoz, hogy a ribociklib CAR-on keresztül történő esetleges CYP2B6-indukcióját kizárják.

A transzporterek ribociklibre kifejtett hatása
A ribociklib a P-gp szubsztrátja *in vitro*, de tömegmérlegadatok alapján a P-gp vagy BCRP gátlása nem valószínű, hogy hatással van a ribociklib szintekre terápiás dózisokban. A ribociklib nem szubsztrátja az OATP1B1, OATP1B3 vagy OCT-1 máj transzportereknek *in vitro*.

A ribociclib transzporterekre kifejtett hatása
In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a klinikailag releváns koncentrációkban a ribociklib gátolja a gyógyszertranszporter P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 és BSEP aktivitását. A ribociklib nem gátolta az OAT1-et, OAT3-at vagy MRP2-t klinikailag releváns koncentrációban *in vitro*.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság

A kutyákkal végzett *in vivo* cardialis biztonságossági vizsgálatok a QTc-távolság koncentrációfüggő megnyúlását igazolták olyan expozíció mellett, ami a betegeknél a javasolt, 600 mg-os dózis alkalmazása után elérhető. Emelkedett expozíciók (az előre jelzett klinikai C_{max} megközelítőleg 5-szöröse) mellett fennáll a korai ventricularis kontrakciók emelkedett előfordulási gyakoriságának lehetősége is.

Ismételt adagolás melletti dózistoxicitás

A patkányokkal végzett, legfeljebb 27 hetes és kutyákkal végzett, legfeljebb 39 hetes időtartamú, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok (kezelési rend: háromhetes kezelés/1 hét szünet) a ribociklib-toxicitás elsődleges célszerveként a hepatobiliaris rendszert jelezték (proliferatív elváltozások, cholestasis, sókristályszerű epehólyagkövek és besűrűsödött epe). Az ismételt adagolású vizsgálatokban a ribociklib farmakológiai hatásával összefüggő célszervek voltak még a csontvelő (hypocellularitás), a nyirokrendszer (lymphoid depletio), a bélnyálkahártya (atrophia), a bőr (atrophia), a csont (csökkent csontképződés), a vese (a tubularis epithelialis sejtek egyidejű degenerációja és regenerációja), valamint a herék (atrophia). A testisekben látható atrophiás elváltozások mellett, amelyek a reverzibilitást jelző tendenciát mutattak, egy négyhetes kezelésmentes periódust követően minden más elváltozás teljesen reverzíbilis volt. Az állatokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a ribociklib-expozíció általában a napi 600 mg-os, többszöri adagolást kapó betegeknél megfigyeltnél alacsonyabb vagy azzal azonos volt (az AUC alapján).

Reproduktív toxicitás/Fertilitás

A ribociklib az anyai toxicitást nem mutató dózisok mellett patkányoknál és nyulaknál foetotoxicitást és teratogenitást mutatott. Prenatális expozíció után a posztimplantációs veszteség incidenciájának növekedését és a foetalis testtömeg csökkenését figyelték meg patkányoknál, és a ribociklib teratogénnek bizonyult nyulaknél a humán expozíció 1,5-szeresének megfelelő vagy annál alacsonyabb expozíció mellett, az AUC alapján a legmagasabb javasolt dózis, a napi 600 mg dózis mellett, előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákos betegeknél.

A patkányoknál a skeletalis elváltozásokkal kísért, csökkent foetalis testtömeget átmenetinek tartották, és/vagy az észlelt alacsonyabb foetalis testtömeggel függött össze. Nyulaknál az embrio-foetalis fejlődésre gyakorolt mellékhatást észleltek, amelyeket a foetalis rendellenességek (malformatiók és externalis, visceralis és skeletalis variánsok) és a magzati növekedési rendellenességek (alacsonyabb magzati testtömeg) emelkedett előfordulási gyakorisága bizonyított. Ezek közé az észlelt eltérések közé tartoztak a csökkent/kisebb tüdőlebenyek, járulékos erek az aortaíven, valamint a rekeszsérv, a hiányzó accessoricus tüdőlebeny vagy (részben) fúzionált tüdőlebenyek, és a csökkent/kisebb accessoricus tüdőlebeny (30 és 60 mg/ttkg), a számfeletti/csökevényes tizenharmadik borda és a torz nyelvcsont, valamint a hüvelykujjon az ujjpercek számának csökkenése. Nem volt embrio-foetalis mortalitásra utaló bizonyíték.

Egy nőstény patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatban a legfeljebb 300 mg/ttkg napi dózisban adott ribociklib nem befolyásolta a reproduktív funkciót, a termékenységet és a korai embrionális fejlődést (ez a dózis valószínűleg alacsonyabb vagy egyenlő az AUC alapján a legmagasabb javasolt dózis, a napi 600 mg dózis mellett a betegeknél kialakuló klinikai expozícióval).

A ribociklibet férfiakkal végzett fertilitási vizsgálatokban nem értékelték. Ugyanakkor a patkányokkal és kutyákkal végzett toxicitási vizsgálatokban a herék atrophiás elváltozásairól számoltak be, az AUC alapján a legmagasabb javasolt dózis, a napi 600 mg dózis mellett kialakuló humán expozíciónak megfelelő vagy annál alacsonyabb expozíció esetén. Ezek a hatások a testicularis csírasejtekre gyakorolt, közvetlen antiproliferatív hatásokkal hozhatók összefüggésbe, amelyek a tubuli seminiferi contorti atrophiáját eredményezik.

A ribociklib és annak metabolitjai könnyen átjutnak a patkányok anyatejébe. A ribociklib-expozíció magasabb volt az anyatejben, mint a plazmában.

Genotoxicitás

A metabolikus aktivációs és anélküli bakteriális *in vitro* rendszerekben, valamint az emlős *in vitro* és *in vivo* rendszerekben végzett genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen, a ribociklib genotoxikus potenciáljára utaló bizonyítékot.

Karcinogenitás

A ribociklib karcinogenitását egy 2 évig tartó vizsgálatban tanulmányozták patkányoknál.

A ribociklib 2 éven keresztüli *per os* alkalmazásának eredményeként nőstény patkányoknál megnőtt az endometrialis epithelium daganatainak incidenciája, valamint az uterus/cervix glandularis és laphámsejtes hyperplasiájának incidenciája ≥ 300 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásakor, emellett hím patkányoknál megemelkedett a pajzsmirigy follicularis daganatainak incidenciája 50 mg/ttkg/nap dózis alkalmazásakor. A neoplasztikus elváltozásokkal érintett patkányokat érő átlagos expozíció dinamikus egyensúlyi állapotban (AUC_{0-24h}) nőstényeknél 1,2-szeresen, hímeknél pedig 1,4-szeresen haladta meg a betegeknél a javasolt napi 600 mg-os dózis alkalmazása esetén észlelt expozíciót. A neoplasztikus elváltozásokkal érintett patkányokat érő átlagos expozíció dinamikus egyensúlyi állapotban (AUC_{0-24h}) nőstényeknél 2,2-szeresen, hímeknél pedig 2,5-szeresen haladta meg a betegeknél a javasolt napi 400 mg-os dózis alkalmazása esetén elért expozíciót.

További nem neopláziás proliferatív elváltozásokként pedig hím patkányoknál a gócos májelváltozások emelkedését figyelték meg ≥ 5 mg/ttkg/nap dózis mellett, valamint a here Leydig-féle interstitialis sejtjeinek hyperplasiáját észlelték napi 50 mg/ttkg dózis esetén.

A hím patkányoknál megfigyelt, a pajzsmirigyet érintő elváltozások mechanizmusában valószínűleg szerepe van egy rágcsálókra specifikus mikroszomális enzim indukciójának a májban, amit embernél irrelevánsnak tartanak. Az uterusra/cervixre és a here Leydig-féle interstitialis sejtjeire kifejtett hatások összefüggésben állnak az elhúzódó hypoprolactinaemiával, amit másodlagosan az agyalapi mirigy laktotróp sejtjeinek CDK4 általi gátlása okoz, megváltoztatva a hypothalamo-hypophysealis-gonadalis tengelyt.

Ha embereknél az ösztrogén–progeszteron-arány esetlegesen ezen mechanizmus által emelkedne, azt kompenzálná az együttesen alkalmazott antiösztrogén-terápia ösztrogénszintézist gátló hatása, mivel a Kisqali alkalmazása ösztrogénszint-csökkentő szerekkel kombinációban javallott emberek számára.

Figyelembe véve a rágcsálók és az emberek közötti fontos különbségeket a prolaktin szintézisét és szerepét illetően, ez a hatásmód várhatólag nem jár következményekkel az emberek számára.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
A típusú kroszpovidon
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz
magnézium-sztearát
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
szójalecitin (E322)
poli(vinil-alkohol) (részben hidrolizált)
talkum
titán-dioxid (E171)
xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Gyógyszertár: Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó, legfeljebb 10 hónapig.
Beteg: Legfeljebb 2 hónapon keresztül 25 °C alatt tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 vagy 21 filmtablettát tartalmazó PVC/PCTFE (polivinilklorid/poli(klór-trifluor-etilén)) vagy PA/Al/PVC (poliamid/alumínium/polivinilklorid) buborékcsomagolás.

Az egységcsomagolás 21, 42 vagy 63 filmtablettát és a gyűjtőcsomagolás 63 (3 csomag 21 darabos), 126 (3 csomag 42 darabos) vagy 189 (3 csomag 63 darabos) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1221/001-012

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. augusztus 22.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedést:

Leírás	**Lejárat napja**
1. Forgalomba hozatalt követő gyógyszerhatásossági vizsgálat (post authorisation efficacy study, PAES): A hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermális növekedésifaktor-receptor-2- (HER2) negatív, II. és III. stádiumú korai emlőrákos betegek adjuváns kezelésére aromatázinhibitorral kombinációban alkalmazott Kisqali hatásosságának és biztonságosságának további elemzése céljából a forgalombahozatali engedély jogosultja köteles benyújtani a NATALEE vizsgálatban megállapított iDFS és OS 5 éves követését.	2027. június

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisqali 200 mg filmtabletta
ribociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribociklibbel egyenértékű ribociklib-szukcinát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

21 filmtabletta
42 filmtabletta
63 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Írja be a hét napjait, kezdve a kezelés 1. napjával. Minden bevett tabletta után jelöljön meg egy kört.
3 hétig naponta egyszer vegye be az adagját, majd tartson 1 hét szünetet.
Ezen a héten nincs Kisqali.
Nap
Hét

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyógyszertár: Hűtőszekrényben tárolandó, legfeljebb 10 hónapig.
Beteg: Legfeljebb 2 hónapon keresztül 25 °C alatt tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1221/001	21 filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/002	21 filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/003	42 filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/004	42 filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/005	63 filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/006	63 filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kisqali 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisqali 200 mg filmtabletta
ribociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribociklibbel egyenértékű ribociklib-szukcinát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 63 db (3 db 21 db-os kiszerelés) filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 126 db (3 db 42 db-os kiszerelés) filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 189 db (3 db 63 db-os kiszerelés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyógyszertár: Hűtőszekrényben tárolandó, legfeljebb 10 hónapig.
Beteg: Legfeljebb 2 hónapon keresztül 25 °C alatt tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1221/007	63 (3 × 21) filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/008	63 (3 × 21) filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/009	126 (3 × 42) filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/010	126 (3 × 42) filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/011	189 (3 × 63) filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/012	189 (3 × 63) filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kisqali 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisqali 200 mg filmtabletta
ribociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribociklibbel egyenértékű ribociklib-szukcinát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

21 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.
42 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.
63 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Írja be a hét napjait, kezdve a kezelés 1. napjával. Minden bevett tabletta után jelöljön meg egy kört.
3 hétig naponta egyszer vegye be az adagját, majd tartson 1 hét szünetet.
Ezen a héten nincs Kisqali.
Nap
Hét

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyógyszertár: Hűtőszekrényben tárolandó, legfeljebb 10 hónapig.
Beteg: Legfeljebb 2 hónapon keresztül 25 °C alatt tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1221/007	63 (3 × 21) filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/008	63 (3 × 21) filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/009	126 (3 × 42) filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/010	126 (3 × 42) filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/011	189 (3 × 63) filmtabletta (PCTFE/PVC buborékcsomagolásban)
EU/1/17/1221/012	189 (3 × 63) filmtabletta (PA/alu/PVC buborékcsomagolásban)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kisqali 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisqali 200 mg filmtabletta
ribociklib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kisqali 200 mg filmtabletta
ribociklib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kisqali, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kisqali szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kisqali-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kisqali-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kisqali, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Kisqali?
A Kisqali-ban lévő hatóanyag a ribociklib, ami a ciklindependens kináz- (CDK) 4- és 6-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Kisqali?
A Kisqali-t olyan, hormonreceptor-pozitív és humán epidermális növekedésifaktor-receptor- (HER2) negatív emlőrák kezelésére alkalmazzák ami:
- az emlőben helyezkedik el, vagy akár át is terjedhetett az emlő környéki nyirokcsomókra, az viszont nem mutatható ki, hogy a betegség átterjedt volna a szervezet más részeire, műtétileg eltávolításra került, valamint rendelkezik olyan jellemzőkkel, amelyek növelik a rák kiújulásának kockázatát. Egy aromatázgátlóval (hormonális rákellenes kezeléssel) kombinációban alkalmazzák (korai emlőrákban). Azoknál a nőknél, akik még nem érték el a változókort, valamint a férfiaknál a kezelést egy sárgatestserkentő hormon felszabadulását elősegítő hormon- (LHRH) agonista gyógyszerrel is kiegészítik, ami gátolja egyes hormonok termelődését.
- előrehaladott vagy metasztatizáló. Az „előrehaladott” kifejezés azt jelenti, hogy a rák már nem csupán az emlőt érinti, hanem az emlő nyirokcsomóira is átterjedt (lokálisan előrehaladott), a „metasztatizáló” kifejezés pedig azt jelenti, hogy a rák a szervezet más részeire is átterjedt. A Kisqali-t aromatázinhibitorral vagy fulvesztranttal kombinálva alkalmazzák (ezek hormonális daganatellenes terápiára alkalmazott gyógyszerek). Azoknál a nőknél, akik még nem érték el a változókort, a kezelést egy sárgatestserkentő hormon felszabadulását elősegítő hormon- (LHRH) agonista gyógyszerrel is kiegészítik, ami gátolja egyes hormonok termelődését.

Hogyan hat a Kisqali?
A Kisqali úgy hat, hogy leállítja a növekedési szignálok átvitelét a CDK-4-nek és CDK-6-nak nevezett fehérjéken keresztül, ezzel megakadályozza a ráksejtek növekedését és osztódását. Korai emlőrák esetén megakadályozhatja a rák kiújulását műtétet követően (a műtét utáni kezelést adjuváns

kezelésnek nevezik). Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák esetén ez késleltetheti a rákbetegség romlását.

Ha bármilyen további kérdése van a Kisqali működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a Kisqali szedése előtt

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban található általános információktól.

Ne szedje a Kisqali-t
- ha allergiás a ribociklibre, mogyoróra, szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha azt gondolja, hogy allergiás (túlérzékeny) lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Kisqali szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Amennyiben a Kisqali szedése előtt az alábbiak bármelyike érvényes Önre, mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:
- ha Önnek fertőzések miatti láza, torokfájása vagy szájüregi fekélyei vannak (az alacsony fehérvérsejtszám tünetei),
- ha Önnek bármilyen májbetegsége van, vagy korábban bármilyen típusú májbetegsége volt,
- ha Önnek szívbetegsége vagy szívritmuszavara van, vagy valaha volt, mint amilyen például a szabálytalan szívverés, beleértve a megnyúlt QT-szindrómának nevezett állapotot is (QT-távolság megnyúlás), vagy az alacsony kálium-, magnézium-, kalcium- vagy foszforszint a vérében.

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Kisqali-kezelés alatt, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:
- Amennyiben a következő tünetek kombinációja vagy azok bármelyike kialakult Önnél: kiütés, bőrpír, az ajak, a szem vagy a száj hólyagosodása, bőrhámlás, magas láz, influenzaszerű tünetek és megnagyobbodott nyirokcsomók (ezek egy súlyos bőrreakció jelei lehetnek).
  Súlyos bőrreakció esetén kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy azonnal hagyja abba a Kisqali-kezelést.
- Légzési nehézség, köhögés és légszomj (ezek tüdő- vagy légzési problémákat jelezhetnek).
  Ha szükséges, kezelőorvosa megszakíthatja vagy csökkentheti a Kisqali adagját, de úgy is dönthet, hogy végleg leállítja a Kisqali-kezelést.

A Kisqali-kezelés alatti ellenőrzés
Rendszeres vérvizsgálaton fog átesni a Kisqali-kezelés előtt és alatt, hogy ellenőrizzék a szervezetében a máj működését (transzaminázok és bilirubin), a vérsejtek számát (fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék), valamint az elektrolitokat (a vérben lévő sókat, beleértve a káliumot, a kalciumot, a magnéziumot és a foszfátot is). A szív tevékenységét szintén ellenőrizni kell a Kisqali-kezelés előtt és alatt, egy elektrokardiogramnak (EKG) nevezett vizsgálattal. Szükség esetén a Kisqali-kezelés ideje alatt további vizsgálatokat is végeznek a veseműködés meghatározására. Ha szükséges, kezelőorvosa csökkentheti a Kisqali adagját vagy átmenetileg leállíthatja a kezelést, hogy lehetővé tegye, hogy a májműködése, veseműködése, a vérképe, az elektrolitok szintje vagy a szív aktivitása normalizálódhasson. Kezelőorvosa dönthet úgy is, hogy végleg leállítja a Kisqali-kezelést.

Gyermekek és serdülők
A Kisqali-t gyermekeknél vagy 18 éves kor alatti serdülőknél nem alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Kisqali
A Kisqali szedése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vényköteles, illetve a vény nélkül kapható készítményeket, a gyógynövénykészítményeket és a táplálékkiegészítőket is, mert ezek befolyásolhatják a Kisqali hatását. Minden esetben tájékoztassa kezelőorvosát, ha új gyógyszert írnak fel Önnek a Kisqali-kezelés elkezdése után.
Ezek közé tartoznak:

- tamoxifen, az emlőrák kezelésére alkalmazott másik gyógyszer,
- a gombás fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy pozakonazol,
- bizonyos, a HIV/AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a ritonavir, szakvinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir és efavirenz,
- a görcsrohamok kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (epilepszia-ellenes szerek), mint például a karbamazepin és a fenitoin,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum* néven is ismert), egy gyógynövénykészítmény, amit a depresszió és más betegségek kezelésére alkalmaznak,
- a szívritmuszavarok vagy magas vérnyomás kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például az amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, szotalol és verapamil,
- a malériaellenes szerek, mint például a klorokvin,
- antibiotikumok, mint például a klaritromicin, telitromicin, moxifloxacin, rifampicin, ciprofloxacin, lekofloxacin és azitromicin,
- nyugtatóként vagy műtéti altatásra alkalmazott, bizonyos gyógyszerek, mint például a midazolám,
- antipszichotikumként alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a haloperidol,
- az angina kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a bepridil,
- a metadon, ami fájdalomcsillapító, vagy az ópiátfüggőség kezelésére szolgál,
- a kemoterápia (rákellenes kezelés) által okozott hányinger és hányás megelőzésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az intravénás ondanszetron.

A Kisqali növelheti vagy csökkentheti Önnél bizonyos más gyógyszerek vérszintjét. Ezek közé tartoznak:

- a jóindulatú prosztatamegnagyobbodás tüneteinek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az alfuzozin,
- tamoxifen, az emlőrák kezelésére alkalmazott másik gyógyszer,
- szívritmuszavar elleni gyógyszerek, mint például az amiodaron vagy kinidin,
- az antipszichotikumok, mint például a pimozid vagy a kvetiapin,
- a vérzsírok szintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a szimvasztatin, a lovasztatin, a pitavasztatin, a pravasztatin vagy a rozuvasztatin,
- magas vércukorszint (például a cukorbetegség) kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a metformin,
- a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a digoxin,
- a pulmonális artériás hipertónia és a merevedési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a szildenafil,
- az alacsony vérnyomás vagy migrén kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint az ergotamin vagy dihidroergotamin,
- az epilepsziás görcsrohamok kezelésére vagy nyugtatóként vagy altatóként alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a midazolám,
- az alvászavarok kezelésében használt gyógyszerek, mint például a triazolám,
- fájdalomcsillapítók, mint például az alfentanil és a fentanil,
- gyomor-bélrendszeri megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint például a ciszaprid,
- az átültetett szerv kilökődésének meggátlására alkalmazott gyógyszerek, mint például a takrolimusz, szirolimusz és ciklosporin (alkalmazzák még a reumás ízületi gyulladásban lévő gyulladás és a pikkelysömör kezelésére),

- az everolimusz, amit különböző típusú rákos daganatok és a szklerózis tuberóza kezelésére alkalmaznak (átültetett szerv kilökődésének megelőzésére is használják).

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Kisqali egyidejű bevétele étellel és itallal
A Kisqali-kezelés alatt **ne fogyasszon grépfrútot vagy grépfrúttartalmú ételt, illetve ne igyon grépfrúttartalmú gyümölcslevet.** Ezek megváltoztathatják a Kisqali szervezetében történő lebontását és növelhetik a vérkeringésében lévő Kisqali mennyiségét.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Kisqali terhesség alatt történő alkalmazásával járó kockázatokat.

Terhesség és fogamzóképes nők
A Kisqali terhesség alatt nem alkalmazható, mert károsodást okozhat születendő gyermekének. Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a Kisqali–kezelés megkezdése előtt elvégzett terhességi tesztnek negatívnak kell lennie. A Kisqali szedése alatt és az utolsó adag bevételét követően még legalább 21 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (pl. kettős fogamzásgátló módszer, mint az óvszer és a pesszárium). A hatékony fogamzásgátlási lehetőségekről kérdezze meg kezelőorvosát.

Szoptatás
A Kisqali szedése alatt és az utolsó adag bevételét követően még legalább 21 napig nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Kisqali-kezelés fáradtságot, szédülést vagy forgó jellegű szédülést okozhat. Ezért a Kisqali-kezelés alatt óvatosnak kell lennie a gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor.

A Kisqali szójalecitint tartalmaz
Ne alkalmazza a készítményt, amennyiben földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

3. Hogyan kell szedni a Kisqali-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember pontosan elmondja majd Önnek, hogy hány tablettát szedjen, és melyik napokon vegye be azokat. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ne változtasson a Kisqali adagján vagy adagolási rendjén anélkül, hogy nem beszélt kezelőorvosával.

Ne lépje túl a kezelőorvosa által felírt, javasolt adagot!

Mennyi Kisqali-t kell szednie?

	A Kisqali javasolt kezdő adagja	Tabletták száma
Korai emlőrák	400 mg naponta egyszer	2 darab 200 mg-os tabletta
Előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák	600 mg naponta egyszer	3 darab 200 mg-os tabletta
Megjegyzés: Egy kezelési ciklus 28 napig tart. A Kisqali-t naponta csak egyszer vegye be, a 28 napos ciklus 1–21. napján. **Ne vegyen be Kisqali-t a kezelési ciklus 22–28. napján!**		

- A Kisqali csomagolásának külső doboza egy naptárt tartalmaz, aminek segítségével Ön minden tabletta bevételekor az aznaphoz tartozó kör bejelölésével nyomon követheti a 28 napos ciklus során a Kisqali szedését.
- Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány Kisqali tablettát vegyen be. Bizonyos esetekben (pl. máj- vagy veseproblémák esetén) kezelőorvosa kisebb Kisqali adag szedését írhatja elő Önnek.

Nagyon fontos, hogy kövesse kezelőorvosa utasításait. Ha Ön bizonyos mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa kérheti, hogy vegyen be kisebb adagot, szüneteltesse a Kisqali-kezelést, vagy végleg állítsa azt le.

Mikor kell bevenni a Kisqali-t?
A Kisqali-t naponta egyszer, mindig ugyanabban az időben vegye be, lehetőség szerint reggel. Ez segíti Önt, hogy ne felejtse el bevenni a gyógyszerét, észlelhesse az esetleges mellékhatásokat, és ezekről haladéktalanul értesíthesse kezelőorvosát.

Hogyan kell szedni a Kisqali-t?
A Kisqali tablettákat egészben kell lenyelni (a lenyelés előtt nem szabad a tablettákat összerágni, összetörni vagy kettévágni). Ne vegye be a tablettát, ha az törött, repedt vagy bármilyen más módon sérült.

A Kisqali egyidejű bevétele étellel és itallal
A Kisqali-t naponta egyszer, mindig ugyanabban az időpontban kell bevennie, lehetőség szerint reggel. Beveheti étellel együtt vagy anélkül is.

Mennyi ideig kell szedni a Kisqali-t?
A Kisqali-t naponta egyszer vegye be, a 28 napos ciklus 1–21. napján. Addig folytassa a Kisqali-kezelést, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Korai emlőrák esetén egy maximálisan 3 évig tartó kezelés javasolt. Előrehaladott vagy áttétes emlőrák esetén a kezelés hosszan tart. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy ellenőrizze, a kezelés eléri a kívánt hatását.

Ha az előírtnál több Kisqali-t vett be
Ha túl sok tablettát vesz be, vagy valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon tanácsért egy orvoshoz vagy menjen kórházba! Mutassa meg a Kisqali csomagolását. Gyógyszeres kezelésre lehet szükség.

Ha kimaradt egy adag Kisqali
Ha az adag beszedése után hányna, vagy elfelejt bevenni egy adagot, hagyja ki az aznapi elfelejtett adagot. A következő adagot másnap a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ehelyett várja meg a következő esedékes adag bevételének idejét, majd vegye be a szokásos adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Kisqali szedését
Ha úgy gondolja, hogy az adagja túl magas vagy túl alacsony, szóljon kezelőorvosának. Ne hagyja abba a Kisqali szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. A Kisqali-kezelés leállítása súlyosbíthatja a rákbetegségét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kérjük, figyelmesen olvassa el ezt a fejezetet. Először azokról a mellékhatásokról olvashat, amelyek súlyosak lehetnek („**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**"), azt követően pedig az összes többi mellékhatásról („**További lehetséges mellékhatások**"), gyakoriság szerint csökkenő sorrendben.

Korai emlőrák
Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.
Előfordulhat, hogy kezelőorvosa átmenetileg leállítja a kezelést, vagy csökkenti az Ön adagját, esetleg végleg leállítja az Ön Kisqali-kezelését. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Önnél a Kisqali-kezelés alatt az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:

- láz, izzadás vagy hideglelés, köhögés, influenzaszerű tünetek, fogyás, légszomj, véres köpet, fekélyek a testen, meleg vagy fájdalmas területek a testen, hasmenés vagy gyomorfájdalom, illetve igen erős fáradtság (fertőzés jelei vagy tünetei). *Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet);*
- láz, hidegrázás, gyengeség és gyakori fertőzések, olyan tünetekkel, mint például a torokfájás vagy a szájüregi fekélyek. Ezek vagy azt jelzik, hogy alacsony a fehérvérsejtek szintje (*nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet*), vagy azt, hogy alacsony a limfociták, azaz a fehérvérsejtek bizonyos típusainak a szintje (*gyakori, 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet*);
- a máj egészségi állapotát tükröző rendellenes vérvizsgálati eredmény (rendellenes májfunkciós vizsgálati eredmény). *Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet);*
- magától kialakuló vérzés vagy véraláfutás (az alacsony vérlemezkeszám jelei). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- csökkent káliumszint a vérben, ami szívritmuszavarhoz vezethet. *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésben bekövetkező változások (gyors vagy lassú), szívdobogásérzés, szédelgés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr vizenyője (ezek szívbetegség tünetei lehetnek). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- fáradtság, viszkető, sárga bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, hányinger vagy hányás, étvágytalanság, fájdalom a has felső részének jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (ezek májbetegség tünetei lehetnek). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- a tüdő gyulladása, ami száraz köhögést, mellkasi fájdalmat, lázat, légszomjat és légzési nehézséget okozhat (ezek kötőszöveti tüdőbetegség/gyulladásos tüdőbetegség jelei lehetnek, amelyek súlyos esetben akár az életet is veszélyeztethetik). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- egyszeri alkalommal fellépő legalább 38,3 °C os lázzal vagy egy óránál hosszabb ideig fennálló 38 °C ot meghaladó lázzal és/vagy fertőzéssel együtt járó torokfájdalom vagy szájfekély (lázas neutropénia). *Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).*

További lehetséges mellékhatások
A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezek a mellékhatások súlyossá válnak, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori *(10-ből több mint 1 beteget érinthet*):
- torokfájás, orrfolyás, láz (légúti fertőzés jelei),
- fájdalmas és gyakori vizeletürítés (húgyúti fertőzés tünetei),
- hányinger,
- fejfájás
- súlyos fáradtság, kimerültség,
- gyengeség (aszténia),
- hajhullás vagy a haj elvékonyodása (alopécia),
- hasmenés,
- székrekedés,
- köhögés
- hasi fájdalom,
- láz.

Gyakori *(10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*
- bőrkiütés,
- szédülés vagy kábultság,
- fáradtság, sápadt bőr (az alacsony vörösvértestszám, a vérszegénység lehetséges tünetei),
- hányás,
- viszketés (pruritusz),
- a kezek, a bokák vagy a lábak dagadása (perifériás ödéma),
- légszomj, nehézlégzés,
- szájüregi fekélyek ínygyulladással (szájnyálkahártya-gyulladás, sztomatitisz),
- torokfájás (orofaringeális fájdalom),
- csökkent kalciumszint a vérben, ami néha izomgörcsökhöz vezethet,
- csökkent étvágy,
- kóros veseműködést jelző vérvizsgálati eredmények (magas kreatininszint a vérben).

Előrehaladott vagy áttétet képző (metasztatizáló) emlőrák
Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.
Előfordulhat, hogy kezelőorvosa átmenetileg leállítja a kezelést, vagy csökkenti az Ön adagját, esetleg végleg leállítja az Ön Kisqali-kezelését. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Önnél a Kisqali-kezelés alatt az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:
- láz, izzadás vagy hideglelés, köhögés, influenzaszerű tünetek, fogyás, légszomj, véres köpet, fekélyek a testen, meleg vagy fájdalmas területek a testen, hasmenés vagy gyomorfájdalom, illetve igen erős fáradtság (fertőzés jelei vagy tünetei). *Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet);*
- láz, hidegrázás, gyengeség és gyakori fertőzések, olyan tünetekkel, mint például a torokfájás vagy a szájüregi fekélyek (ezek azt jelzik, hogy alacsony a leukociták vagy limfociták, azaz a fehérvérsejtek bizonyos típusainak a szintje). *Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet);*
- a máj egészségi állapotát tükröző rendellenes vérvizsgálati eredmény (rendellenes májfunkciós vizsgálati eredmény). *Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet);*
- magától kialakuló vérzés vagy véraláfutás (az alacsony vérlemezkeszám jelei). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- egyszeri alkalommal fellépő legalább 38,3 °C-os lázzal vagy egy óránál hosszabb ideig fennálló 38 °C-ot meghaladó lázzal és/vagy fertőzéssel együtt járó torokfájdalom vagy szájfekély (lázas neutropénia). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- fáradtság, viszkető, sárga bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, hányinger vagy hányás, étvágytalanság, fájdalom a has felső részének jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, vagy a

szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (ezek májbetegség tünetei lehetnek). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- csökkent káliumszint a vérben, ami szívritmuszavarhoz vezethet. *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésben bekövetkező változások (gyors vagy lassú), szívdobogásérzés, szédelgés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr vizenyője (ezek szívbetegségek tünetei lehetnek). *Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- a tüdő gyulladása, amely száraz köhögést, mellkasi fájdalmat, lázat, légszomjat és légzési nehézséget okozhat (ezek kötőszöveti tüdőbetegség/gyulladásos tüdőbetegség jelei lehetnek, amelyek súlyos esetben akár az életet is veszélyeztethetik). *Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- súlyos fertőzés, amelyek a szívverésszám növekedésével, légszomjjal vagy sípoló légzéssel, lázzal vagy hidegrázással járnak (ezek a szepszis jelei lehetnek, ami a vérmérgezés, és életveszélyes lehet). *Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet);*
- súlyos bőrreakciók, amelyek a következő tünetek kombinációjával vagy azok bármelyikével járhatnak: kiütés, bőrpír, az ajak, a szem vagy a száj hólyagosodása, bőrhámlás, magas láz, influenzaszerű tünetek és megnagyobbodott nyirokcsomók (toxikus epidermális nekrolízis [TEN]). *Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).*

További lehetséges mellékhatások
A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezek a mellékhatások súlyossá válnak, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori *(10-ből több mint 1 beteget érinthet):*
- fáradtság, sápadt bőr (az alacsony vörösvértestszám, a vérszegénység lehetséges tünetei),
- torokfájás, orrfolyás, láz (a légúti fertőzés jelei),
- fájdalmas és gyakori vizeletürítés (egy húgyúti fertőzés tünetei),
- csökkent étvágy,
- fejfájás,
- szédülés vagy kábultság,
- légszomj, nehézlégzés,
- köhögés,
- hányinger,
- hasmenés,
- hányás,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- szájüregi fekélyek ínygyulladással (szájnyálkahártya-gyulladás, sztomatitisz),
- gyomorpanaszok, emésztési zavarok, gyomorégés (diszpepszia),
- hajhullás vagy a haj elvékonyodása (alopécia),
- bőrkiütés,
- viszketés (pruritusz),
- hátfájás,
- fáradtság,
- a kezek, a bokák vagy a lábak feldagadása (perifériás ödéma),
- láz,
- gyengeség (aszténia).

Gyakori *(10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*
- hasi fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés (a gasztroenteritisz jelei lehetnek, amely az emésztőrendszer fertőzése),
- csökkent kalciumszint a vérben, ami néha izomgörcsökhöz vezethet,

- csökkent foszfátszint a vérben,
- forgó jellegű szédülés (vertigó),
- könnyezés,
- száraz szem,
- csökkent káliumszint a vérben, ami szívritmuszavarhoz vezethet,
- furcsa szájíz (ízérzészavar),
- bőrszárazság,
- bőrpír (eritéma),
- foltokban jelentkező pigmenthiány a bőrön (vitiligó),
- torokfájás (orofaringeális fájdalom),
- szájszárazság,
- kóros veseműködést jelző vérvizsgálati eredmények (magas kreatininszint a vérben).

Ritka (*1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*
- a bőrön céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat – amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe – okozó bőrreakció (eritéma multiforme).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kisqali-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Gyógyszertár: Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó, legfeljebb 10 hónapig.
Beteg: Legfeljebb 2 hónapon keresztül 25 °C alatt tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kisqali?
- A készítmény hatóanyaga a ribociklib. Minden filmtabletta 200 mg ribociklibnek megfelelő ribociklib-szukcinátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  Tabletta mag: mikrokristályos cellulóz, A típusú kroszpovidon, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid.
  Bevonóanyag: fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), szójalecitin (E322) (lásd a 2. pontban: „A Kisqali szójalecitint tartalmaz”), poli(vinil-alkohol) (részben hidrolizált), talkum, titán-dioxid (E171), xantán gumi.

Milyen a Kisqali külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?
A Kisqali filmtabletta formájában, buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

A filmtabletta világosszürkés ibolyaszínű, törővonal nélküli, kerek, egyik oldalán „RIC”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Az alábbi kiszerelések léteznek: A csomagolás 21, 42 vagy 63 filmtablettát és a gyűjtőcsomagolás 63 (3 csomag 21 darabos), 126 (3 csomag 42 darabos) vagy 189 (3 csomag 63 darabos) filmtablettát tartalmaz.
A 63 tablettát tartalmazó Kisqali csomag a 600 mg-os ribociklib napi adagot (3 tabletta naponta egyszer) szedő betegeknek szolgál.
A 42 tablettát tartalmazó Kisqali csomag a 400 mg-os ribociklib napi adagot (2 tabletta naponta egyszer) szedő betegeknek szolgál.
A 21 tablettát tartalmazó Kisqali csomag a legkisebb, 200 mg-os ribociklib napi adagot (1 tabletta naponta egyszer) szedő betegeknek szolgál.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

Gyártó
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.