

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra ribociklibo sukcinato, atitinkančio 200 mg ribociklibo (*ribociclibum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,344 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai pilkai violetinės spalvos, apvali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės (maždaug 11,1 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „RIC“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ankstyvasis krūties vėžys

Kisqali derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas pacientų, sergančių ankstyvuju krūties vėžiu, kai nustatomas hormonų receptorių (HR) teigiamas ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2 – HER2*) neigiamas rodmuo bei kai yra didelė recidyvo rizika, adjuvantiniam gydymui (atrankos kriterijai nurodyti 5.1 skyriuje).

Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu arba vyrams aromatazės inhibitorių reikia skirti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.

Vietiskai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

Kisqali skirtas moterų vietiskai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas HR-teigiamas ir HER2-neigiamas rodmuo, gydymui derinyje su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu kaip pradinė endokrininė terapija arba moterų, kurioms anksčiau jau buvo skirta endokrininė terapija, gydymui.

Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu endokrininę terapiją reikia skirti kartu su LHAH agonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kisqali turi pradėti skirti gydymo nuo vėžio patirties turintis gydytojas.

HR-teigiamas, HER2-neigiamas rodmuo

Prieš vartojant Kisqali, pacientui patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta HR ir HER2 naviko ekspresija, nustatyta CE ženklų pažymėtu diagnostikos *in vitro* (angl. *in vitro diagnostic, IVD*) medicinos prietaisu, atitinkančiu pagal paskirtį. Jei CE ženklų pažymėto IVD nėra, rodmuo turi būti nustatytas alternatyviu būdu, naudojant patvirtintą testą.

Dozavimas

Ankstyvasis krūties vėžys

Rekomenduojama dozė yra 400 mg (po dvi 200 mg plėvele dengtas tabletės) ribociklibo kartą per parą, skiriant 21 dieną paeiliui, o vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką; tai sudaro visą 28 dienų trukmės gydymo ciklą. Ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams Kisqali reikia vartoti iki 3 metų trukmės gydymo pabaigos arba kol nepasireiškia ligos recidyvas ar nepriimtinas toksinis poveikis.

Kai Kisqali skiriamas kartu su aromatazės inhibitoriumi (AI), AI reikia vartoti per burną kartą per parą nepertraukiamai viso 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu. Papildoma informacija pateikiama AI preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu arba vyrams aromatazės inhibitorių reikia skirti kartu su LHAH agonistu.

Vietišškai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

Rekomenduojama dozė yra 600 mg (po tris 200 mg plėvele dengtas tabletės) ribociklibo kartą per parą, skiriant 21 dieną paeiliui, o vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką; tai sudaro visą 28 dienų trukmės gydymo ciklą. Vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms gydymą reikia tęsti tol, kol pacientei nustatoma klinikinė gydymo nauda arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Kai Kisqali skiriamas kartu su AI, pastarojo reikia vartoti per burną kartą per parą nepertraukiamai viso 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu. Papildoma informacija pateikiama AI preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Kai Kisqali skiriamas kartu su fulvestrantu, pastarojo reikia leisti į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją dienomis, o vėliau kartą per mėnesį. Papildoma informacija pateikiama fulvestranto PCS.

Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu skiriant patvirtintus Kisqali derinius, kartu taip pat reikia paskirti LHAH agonisto, atsižvelgiant į vietinę klinikinę praktiką.

Dozės keitimas

Siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruotinas nepageidaujamas reakcijas (NVR), gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti jo dozę ar visam laikui nutraukti gydymą Kisqali. Jeigu reikia mažinti vaistinio preparato dozę, jos mažinimo rekomendacijos nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos

	Kisqali	
	Dozė	200 mg stiprumo tablečių skaičius
Ankstyvasis krūties vėžys		
Pradinė dozė	400 mg per parą	2
Dozės mažinimas	200 mg* per parą	1
Vietiskai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys		
Pradinė dozė	600 mg per parą	3
Pirmasis dozės mažinimas	400 mg per parą	2
Antrasis dozės mažinimas	200 mg* per parą	1
* Jeigu reikia dar sumažinti dozę iki mažesnės kaip 200 mg per parą, gydymą reikia visam laikui nutraukti.		

2, 3, 4, 5 ir 6 lentelėse pateikiamos apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, jo dozės mažinimo arba gydymo Kisqali nutraukimo visam laikui rekomendacijos, siekiant suvaldyti specifines NVR. Klinikiniu gydančio gydytojo sprendimu kiekvienam pacientui atskirai turi būti sudarytas NVR valdymo planas, atsižvelgiant į individualų naudos ir rizikos santykio įvertinimą (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant skirti gydymą Kisqali reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT). Pradėjus gydymą BKT reikia kartoti kas 2 savaites per pirmuosius 2 gydymo ciklus, vėliau prieš pradėdant kiekvieną iš kitų 4 ciklų, o vėliau kaip kliniškai reikalinga.

2 lentelė. Dozės keitimas ir neutropenijos valdymas

	1-ojo arba 2-ojo laipsnio* (ANS $1\,000/\text{mm}^3 - \leq \text{ANR}$)	3-iojo laipsnio* (ANS $500 - < 1\,000/\text{mm}^3$)	3-iojo laipsnio* febrilinė neutropenija**	4-ojo laipsnio* (ANS $< 500/\text{mm}^3$)
Neutropenija	Dozės koreguoti nereikia.	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki ≤ 2 -ojo laipsnio. Atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant tokią pat dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 3-iojo laipsnio toksinis poveikis: laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą iki ≤ 2 -ojo laipsnio, kol reiškinys išnyks, tuomet atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant 1 pakopą mažesnę dozę.	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki ≤ 2 -ojo laipsnio. Atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant 1 pakopą mažesnę dozę.	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki ≤ 2 -ojo laipsnio. Atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant 1 pakopą mažesnę dozę.
* Sunkumo laipsnis apibrėžiamas pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai]). ** 3-iojo laipsnio neutropenija su vienu karščiavimo $> 38,3\,^{\circ}\text{C}$ epizodu (arba $38\,^{\circ}\text{C}$ ir didesnė kūno temperatūra išlieka ilgiau kaip vieną valandą ir (arba) kartu pasireiškia infekcija). ANS = absoliutus neutrofilų skaičius; ANR = apatinė normos riba				

Prieš pradėdant skirti gydymą Kisqali reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus (KFT). Pradėjus gydymą KFT reikia kartoti kas 2 savaites per pirmuosius 2 gydymo ciklus, vėliau prieš pradėdant kiekvieną iš kitų 4 ciklų, o vėliau kaip kliniškai reikalinga. Jeigu nustatoma ≥ 2 -ojo laipsnio tyrimų rodmenų pokyčių, tyrimus rekomenduojama kartoti dažniau.

3 lentelė. Dozės keitimas ir toksinio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai valdymas

	1-ojo laipsnio* (> VNR – 3 x VNR)	2-ojo laipsnio* (nuo > 3 iki 5 x VNR)	3-iojo laipsnio* (nuo > 5 iki 20 x VNR)	4-ojo laipsnio* (> 20 x VNR)
AST ir (arba) ALT aktyvumo padidėjimas nuo pradinių reikšmių**, kai bendrojo bilirubino kiekis nepadidėja daugiau kaip 2 x VNR	Dozės koreguoti nereikia.	Pradinės reikšmės < 2-ojo laipsnio: laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki ≤ pradinių reikšmių sunkumo laipsnio, tuomet atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant tokią pat dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant viena pakopa mažesnę dozę. Pradinės reikšmės = 2-ojo laipsnio: vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikia.	Laikina nutraukti Kisqali vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki ≤ pradinių reikšmių sunkumo laipsnio, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant viena pakopa mažesnę dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 3-iojo laipsnio toksinis poveikis, visam laikui nutraukti gydymą Kisqali.	Visam laikui nutraukti gydymą Kisqali.
AST ir (arba) ALT aktyvumo padidėjimas kartu su nustatomu bendrojo bilirubino kiekio padidėjimu, kai nėra cholestazės požymių	Jeigu pacientui ALT ir (arba) AST aktyvumas padidėja > 3 x VNR ir kartu bendrojo bilirubino kiekis padidėja > 2 x VNR (nepriklausomai nuo prieš pradėdant gydymą nustatyto sunkumo laipsnio), visam laikui nutraukite gydymą Kisqali.			

* Sunkumo laipsnis apibrėžiamas pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai]).

** Pradinės reikšmės – tai prieš pradėdant gydymą nustatytosios reikšmės.

VNR = viršutinė normos riba

Prieš pradėdant skirti gydymą Kisqali visiems pacientams reikia užregistruoti ir įvertinti EKG.

Gydymą Kisqali galima pradėti tik tiems pacientams, kuriems nustatytos QTcF intervalo reikšmės yra mažesnės kaip 450 ms. Pradėjus gydymą EKG reikia kartoti maždaug 14-ąją pirmojo ciklo dieną, o vėliau kaip kliniškai reikalinga.

Jeigu gydymo metu nustatomas QTcF intervalo pailgėjimas, ankstyvuoju krūties vėžiu ir vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams EKG rekomenduojama užregistruoti ir įvertinti dažniau.

4 lentelė. Dozės keitimas ir pailgėjusio QT intervalo valdymas

Pailgėjęs QTcF* intervalas	Ankstyvasis krūties vėžys	Vietiškai išplitęs ar metastazavęs krūties vėžys
> 480 ms, bet ≤ 500 ms	Laikina nutraukti Kisqali vartojimą, kol QTcF intervalas atsistatys iki < 481 ms.	
	Atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę.	Atnaujinti gydymą skiriant vieną pakopą mažesnę dozę.
	Jeigu pakartotinai nustatomas QTcF intervalo pailgėjimas ≥ 481 ms, laikina nutraukti Kisqali vartojimą, kol QTcF intervalas atsistatys iki < 481 ms, ir tuomet atnaujinti gydymą skiriant vieną pakopą mažesnę dozę.	
> 500 ms	Laikina nutraukti Kisqali vartojimą, kol QTcF intervalas atsistatys iki < 481 ms, ir tuomet atnaujinti gydymą skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Jeigu pakartotinai nustatomas QTcF intervalo pailgėjimas > 500 ms, gydymą Kisqali reikia visam laikui nutraukti.	
Jeigu QTcF intervalas pailgėja iki daugiau kaip 500 ms arba jo pokytis yra didesnis kaip 60 ms nuo pradinių reikšmių ir kartu nustatoma <i>torsade de pointes</i> arba polimorfinė skilvelinė tachikardija, arba sunkių širdies aritmijų požymių ar simptomų, gydymą Kisqali reikia visam laikui nutraukti.		
Pastaba: jeigu skiriant 200 mg dozę, reikia dar labiau mažinti dozę, gydymą Kisqali reikia visam laikui nutraukti.		
*QTcF = QT intervalas, koreguotas pagal Fridericia formulę.		

5 lentelė. Dozės keitimas ir IPL/pneumonito valdymas

	1-ojo laipsnio* (besimptomis)	2-ojo laipsnio* (simptominis)	3-ojo arba 4-ojo laipsnio* (sunkus)
IPL/pneumonitas	Dozės koreguoti nereikia. Reikia paskirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga.	Laikina nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant vieną pakopą mažesnę dozę**.	Visam laikui nutraukti gydymą Kisqali.
*Sunkumo laipsnis apibrėžiamas pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai]). **Svarstant galimybę atnaujinti Kisqali skyrimą, reikia individualiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. IPL = intersticinė plaučių liga			

6 lentelė. Dozės keitimas ir kitokio toksinio poveikio valdymas*

Kitoks toksinis poveikis	1-ojo arba 2-ojo laipsnio**	3-iojo laipsnio**	4-ojo laipsnio**
	Dozės koreguoti nereikia. Reikia paskirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga.	Laikina nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol reiškinys atsistatys iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant tokią pat dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 3-iojo laipsnio toksinis poveikis, atnaujinti Kisqali vartojimą skiriant viena pakopa mažesnę dozę.	Visam laikui nutraukti gydymą Kisqali.
* Išskyrus neutropeniją, toksinį poveikį kepenims, QT intervalo pailgėjimą ir IPL/pneumonitą. ** Sunkumo laipsnis apibrėžiamas pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai]).			

Derinyje vartojamo AI, fulvestranto arba LHAH agonisto PCS pateikiamos šių preparatų dozės keitimo rekomendacijos ir kita svarbi informacija apie saugumą dėl galimo toksinio poveikio pasireišimo.

Dozės keitimas, kai Kisqali vartojama kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A4 inhibitorių ir reikia apsvarstyti galimybę kartu skirti kitokių vaistinių preparatų, kurie silpniau slopina CYP3A4. Jeigu pacientui kartu su ribociklibu būtina paskirti stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, Kisqali dozę reikia sumažinti (žr. 4.5 skyrių).

600 mg ribociklibo paros dozę vartojančioms pacientėms, kurioms gydymo stipriu CYP3A4 inhibitoriumi pradėjimo negalima išvengti, dozę reikia sumažinti iki 400 mg.

400 mg ribociklibo paros dozę vartojantiems pacientams, kuriems gydymo stipriu CYP3A4 inhibitoriumi pradėjimo negalima išvengti, dozę reikia toliau mažinti iki 200 mg.

Pacientams, kuriems ribociklibo dozė buvo sumažinta iki 200 mg kartą per parą ir kuriems gydymo stipriu CYP3A4 inhibitoriumi pradėjimo negalima išvengti, gydymą Kisqali reikia nutraukti.

Dėl nevienodo poveikio skirtingiems pacientams, rekomenduojamas dozės koregavimas gali nebūti optimalus visiems pacientams, todėl rekomenduojama atidžiai stebėti būklę dėl galimo toksinio poveikio pasireišimo požymių. Jeigu nutraukiamas stipraus inhibitoriaus vartojimas, Kisqali dozę reikia vėl pakeisti skiriant tokią pat dozę, kuri buvo vartojama prieš paskiriant stipraus CYP3A4 inhibitoriaus (praėjus bent 5 pusinės stipraus CYP3A4 inhibitoriaus eliminacijos laikotarpiams) (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 200 mg. Kisqali poveikis krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištyrtas (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergantioms pacientėms, kurioms yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia; pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti padidėjusi (mažiau kaip 2 kartus) ekspozicija ribociklibui, todėl šioms pacientėms rekomenduojama pradinė Kisqali dozė yra 400 mg kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Kisqali saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Vyresniems kaip 65 metų pacientams vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Kisqali reikia vartoti per burną kartą per parą valgio metu arba nevalgius (žr. 4.5 skyrių). Pacientams reikia nurodyti, kad vaistinio preparato dozę vartotų kasdien maždaug tuo pačiu metu, geriausia ryte. Jeigu po dozės vartojimo pasireiškia vėmimas arba pacientas praleidžia dozės vartojimą, tą dieną papildomos vaistinio preparato dozės vartoti negalima. Kitą paskirtą dozę reikia vartoti įprastu metu. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, prieš nuryjant jų negalima kramtyti, smulkinti ar dalinti. Negalima vartoti tablečių, jeigu ji yra sulaužyta, suskilusi ar kitaip pažeista.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kritinė vidaus organų liga

Ribociklibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems kritine vidaus organų liga, nebuvo tirti.

Neutropenija

Priklausomai nuo pasireiškusios neutropenijos sunkumo, gali reikėti laikinai nutraukti Kisqali vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai

Prieš pradedant skirti gydymą Kisqali reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pradėjus gydymą reikia toliau stebėti kepenų funkciją (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Priklausomai nuo padidėjusio transaminazių aktyvumo sunkumo laipsnio, gali reikėti laikinai nutraukti Kisqali vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Neturima rekomendacijų pacientams, kuriems prieš pradedant skirti gydymą nustatytas ≥ 3 -iojo laipsnio AST/ALT aktyvumo padidėjimas.

QT intervalo pailgėjimas

Kisqali reikia vengti vartoti pacientams, kuriems jau yra nustatytas pailgėjęs QTc intervalas arba kuriems yra reikšmingai padidėjusi šio sutrikimo atsiradimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems yra:

- nustatytas ilgo QT intervalo sindromas;

- nekontroliuojama arba reikšminga širdies liga, įskaitant neseniai pasireiškusį miokardo infarktą, stazinį širdies nepakankamumą, nestabilią krūtinės anginą ir bradiaritmijas;
- pakitusi elektrolitų koncentracija.

Reikia vengti Kisqali vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QTc intervalą ir (arba) kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, kadangi tai gali sukelti kliniškai reikšmingą QTcF intervalo pailgėjimą (žr. 4.2, 4.5 ir 5.1 skyrius). Jeigu gydymo kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi išvengti negalima, Kisqali dozę reikia sumažinti, kaip nurodyta 4.2 skyriuje.

Remiantis E2301 (MONALEESA-7) tyrimo duomenimis, Kisqali nerekomenduojama vartoti kartu su tamoksifenu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Ankstyvasis krūties vėžys

O12301C (NATALEE) tyrimo metu QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių nustatytas 19 (0,8 %) pacientų, kurioms buvo skiriama Kisqali kartu su AI.

Prieš pradėdant skirti gydymą reikia užregistruoti ir įvertinti EKG. Gydymą Kisqali galima pradėti tik tiems pacientams, kuriems QTcF intervalo reikšmės yra mažesnės kaip 450 ms. EKG reikia kartoti maždaug 14-ąją pirmojo ciklo dieną, o vėliau kaip kliniškai reikalinga (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams reikia atitinkamai ištirti elektrolitų (įskaitant kalio, kalcio, fosfatų ir magnio) koncentracijas serume prieš pradėdant skirti gydymą, pirmųjų 6 gydymo ciklų pradžioje, o vėliau kaip kliniškai reikalinga. Prieš pradėdant skirti gydymą Kisqali ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu reikia atitinkamai koreguoti bet kokius elektrolitų koncentracijų pokyčius.

Priklausomai nuo gydymo metu pastebėto QT intervalo pailgėjimo, gali reikėti laikinai nutraukti Kisqali vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 4 lentelėje (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vietškai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

E2301 (MONALEESA-7) tyrimo metu QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių nustatytas 14 iš 87 (16,1 %) pacienčių, kurioms buvo skiriama Kisqali kartu su tamoksifenu, bei 18 iš 245 (7,3 %) pacienčių, kurioms buvo skiriama Kisqali kartu su nesteroidiniu aromatazės inhibitoriumi (NSAI).

Prieš pradėdant skirti gydymą reikia užregistruoti ir įvertinti EKG. Gydymą Kisqali galima pradėti tik tiems pacientėms, kurioms QTcF intervalo reikšmės yra mažesnės kaip 450 ms. EKG reikia kartoti maždaug 14-ąją pirmojo ciklo dieną, o vėliau kaip kliniškai reikalinga (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Vietškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms reikia atitinkamai ištirti elektrolitų (įskaitant kalio, kalcio, fosfatų ir magnio) koncentracijas serume prieš pradėdant skirti gydymą, pirmųjų 6 gydymo ciklų pradžioje, o vėliau kaip kliniškai reikalinga. Prieš pradėdant skirti gydymą Kisqali ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu reikia atitinkamai koreguoti bet kokius elektrolitų koncentracijų pokyčius.

Priklausomai nuo gydymo metu pastebėto QT intervalo pailgėjimo, gali reikėti laikinai nutraukti Kisqali vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 4 lentelėje (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Gauta pranešimų apie toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejus pacientams, vartojantiems Kisqali. Jei atsiranda požymių ir simptomų, pasireiškiančių sunkiomis odos reakcijomis (pvz., vietškai išplitęs odos išbėrimas, dažnai su pūslėmis ar gleivinės pažeidimais), Kisqali vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Intersticinė plaučių liga/pneumonitas

Buvo gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos (IPL) / pneumonito atvejus vartojant Kisqali. Pacientus reikia stebėti, kad neatsirastų IPL / pneumonito simptomų, įskaitant hipoksiją, kosulį ir dusulį, bei dozė turi būti keičiama, kaip nurodyta 5 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Atsižvelgiant į IPL/pneumonito sunkumo atvejus, kurie gali būti mirtini, gali reikėti sustabdyti, sumažinti dozę ar nutraukti Kisqali vartojimą, kaip aprašyta 5 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

Vartojant ribociklibo gali padidėti kreatinino koncentracija kraujyje, kadangi ribociklibas yra inkstuose esančių nešiklių organinio katijono nešiklio 2 (angl. *organic cation transporter 2, OCT2*) bei daugelio vaistinių preparatų ir toksinų išstūmimo baltymo 1 (angl. *multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1*), kurie dalyvauja aktyvioje kreatinino sekrecijoje proksimaliniuose inkstų kanalėliuose, inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Gydomo metu nustačius padidėjusią kreatinino koncentraciją kraujyje, siekiant atmesti inkstų funkcijos sutrikimą rekomenduojama atlikti papildomus inkstų funkcijos tyrimus.

CYP3A4 substratai

Ribociklibas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius vartojant 600 mg dozę, ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, vartojant 400 mg dozę. Tokiu būdu ribociklibas gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratais ir yra šio fermento metabolizuojami, todėl gali padidėti CYP3A4 substratų koncentracija serume (žr. 4.5 skyrių). Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, jei skiriama kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas ir peržiūrėti kitų vaistinių preparatų PCS nurodytas rekomendacijas dėl vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Apskaičiuota, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė 200 mg dozė sukelia maždaug 45 % mažesnę ekspoziciją, palyginti su standartinė pradine 600 mg dozė vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Šios pradinės dozės veiksmingumas neištirtas. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai ir atidžiai stebėti galimus toksiškumo požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Kisqali vartojimo metu ir dar bent 21 dieną po paskutiniosios jo dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Sojų lecitinas

Kisqali sudėtyje yra sojų lecitino. Kisqali negalima vartoti pacientams, alergiškiems žemės riešutams arba sojai (žr. 4.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurios gali didinti ribociklibo koncentraciją plazmoje

Ribociklibas daugiausia metabolizuojamas dalyvaujant CYP3A4. Todėl vaistiniai preparatai, kurie gali paveikti CYP3A4 fermento aktyvumą, gali pakeisti ribociklibo farmakokinetiką. Paskyrus stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ritonaviro (po 100 mg du kartus per parą 14 dienų) kartu su vienkartinę 400 mg ribociklibo doze sveikiems tiriamiesiems asmenims, pastarojo ekspozicija (AUC_{inf}) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) padidėjo atitinkamai 3,2 karto ir 1,7 karto, palyginus su šiais rodikliais,

susidarančiais skiriant tik vienkartinę 400 mg ribociklibo dozę. LEQ803 (svarbiausio ribociklibo metabolito, kuris lemia mažiau kaip 10 % pirminio preparato ekspozicijos) $C_{\max}$ ir AUC_{last} rodikliai sumažėjo atitinkamai 96 % ir 98 %. Remiantis fiziologinių organizmo ypatybių įtakojamos farmakokinetikos (angl. *Physiologically-based pharmacokinetic, PBPK*) modeliavimu, apskaičiuota, kad kartu skiriant ritonaviro (po 100 mg du kartus per parą), ribociklibo (vartojamo po 400 mg kartą per parą) $C_{\max}$ ir AUC_{0-24h} rodikliai, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, padidėjo atitinkamai 1,5 ir 1,8 karto.

Būtina vengti kartu skirti toliau išvardytų stiprių CYP3A4 inhibitorių (tačiau neapsiribojant tik šiais): klaritromicino, indinaviro, itraconazolo, ketokonazolo, lopinaviro, ritonaviro, nefazodono, nelfinaviro, pozakonazolo, sakvinaviro, telapreviro, telitromicino, verapamilio ir vorikonazolo (žr. 4.4 skyrių). Reikia apsvarstyti kitų vaistinių preparatų, kurie silpniau slopina CYP3A4, skyrimo kartu galimybę, o pacientų būklę stebėti dėl galimų su ribociklibu susijusių nepageidaujamų reakcijų (NVR) pasireiškimo (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Jeigu negalima išvengti Kisqali vartojimo kartu su stiprių CYP3A4 inhibitoriumi, Kisqali dozę reikia pakeisti, kaip aprašyta 4.2 skyriuje. Tačiau klinikinių tokių sumažintų dozių vartojimo duomenų neturima. Dėl nevienodo poveikio skirtingiems pacientams, rekomenduojamas dozės koregavimas gali nebūti optimalus visiems pacientams, todėl rekomenduojama atidžiai stebėti būklę dėl galimų su ribociklibu susijusių NVR pasireiškimo požymių. Jeigu pasireiškia su ribociklibu vartojimu susijęs toksinis poveikis, vaistinio preparato dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol toksinis poveikis neišnyks (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Jeigu nutraukiamas CYP3A4 stipraus inhibitoriaus vartojimas ir praėjus bent 5 pusinės CYP3A4 inhibitoriaus eliminacijos laikotarpiams (informacija apie CYP3A4 inhibitorių pateikiama PCS) Kisqali reikia vėl padidinti skiriant tokią pat dozę, kuri buvo vartojama prieš paskiriant stipraus CYP3A4 inhibitoriaus.

PBPK modeliavimo duomenys rodo, kad vartojant 600 mg ribociklibo dozę, vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus (eritromicino) vartojimas gali padidinti ribociklibo $C_{\max}$ ir AUC rodiklius, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, atitinkamai 1,1 karto ir 1,1 karto. PBPK modeliavimo duomenys rodo, kad vartojant 400 mg ribociklibo dozę, vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus vartojimas gali padidinti ribociklibo $C_{\max}$ ir AUC rodiklius, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, atitinkamai 1,1 karto ir 1,2 karto. Buvo prognozuojama, kad vartojant 200 mg kartą per parą dozę, $C_{\max}$ ir AUC rodikliai, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, padidės atitinkamai 1,3 karto ir 1,5 karto. Prieš skiriant gydymą silpnais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, ribociklibo dozės koreguoti nereikia. Tačiau, rekomenduojama atidžiai stebėti būklę dėl galimų su ribociklibu susijusių NVR pasireiškimo požymių.

Pacientams reikia nurodyti, kad vengtų vartoti greipfrutų ar greipfrutų sulčių, kadangi žinoma, jog jie slopina citochromo CYP3A4 fermentus ir gali didinti ribociklibo ekspoziciją.

Medžiagos, kurios gali mažinti ribociklibo koncentraciją plazmoje

Paskyrus stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino (po 600 mg per parą 14 dienų) kartu su vienkartinę 600 mg ribociklibo doze sveikiems tiriamiesiems asmenims, pastarojo AUC_{inf} ir $C_{\max}$ rodikliai sumažėjo atitinkamai 89 % ir 81 %, palyginus su šiais rodikliais, susidarančiais skiriant tik vienkartinę 600 mg ribociklibo dozę. Atitinkamai, LEQ803 metabolito $C_{\max}$ rodiklis padidėjo 1,7 karto, o AUC_{inf} rodiklis sumažėjo 27 %. Taigi, kartu vartojant stiprių CYP3A4 induktorių, gali sumažėti ribociklibo ekspozicija ir dėl to atsirasti nepakankamo veiksmingumo rizika. Reikia vengti kartu skirti toliau išvardytų stiprių CYP3A4 induktorių (tačiau neapsiribojant tik šiais): fenitoino, rifampicino, karbamazepino ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų. Reikia apsvarstyti kitų vaistinių preparatų, kurie neveikia ar minimaliai indukuoja CYP3A4, skyrimo kartu galimybę.

Vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus poveikis ribociklibo ekspozicijai netirtas. PBPK modeliavimo duomenys rodo, kad vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus (efavirenzo) vartojimas gali sumažinti ribociklibo $C_{\max}$ ir AUC rodiklius, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, atitinkamai 55 % ir 74 %, kai vartojama 400 mg ribociklibo dozė, bei atitinkamai 52 % ir 71 %, kai vartojama 600 mg ribociklibo dozė. Kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius gali

sumažėti ekspozicija ir veiksmingumas, ypač pacientams, vartojantiems 400 mg arba 200 mg ribociklibo kartą per parą.

Medžiagos, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti Kisqali vartojimas

Ribociklibas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 inhibitorius ir gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratais ir yra šio fermento metabolizuojami, todėl gali padidėti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijos serume.

Skiriant midazolamo (CYP3A4 substrato) kartu su kartotinėmis Kisqali dozėmis (400 mg) sveikiems tiriamiesiems asmenims, midazolamo ekspozicija padidėjo 280 % (3,80 karto), lyginant su ekspozicijos rodikliais, susidarančiais skiriant vien midazolamo. PBPK modeliavimo duomenys rodo, kad skiriant 600 mg Kisqali dozę, midazolamo AUC rodiklis, tikėtina, padidės 5,2 karto. Todėl visais atvejais, kai ribociklibo skiriama kartu su kitais vaistiniais preparatais, būtina peržiūrėti to kito vaistinio preparato PCS nurodytas rekomendacijas dėl vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais. Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, jei Kisqali skiriama kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas (žr. 4.4 skyrių). Gali reikėti mažinti toliau išvardytų jautrių CYP3A4 substratų (tačiau neapsiribojant tik šiais), kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, įskaitant alfentanilio, ciklosporino, everolimuzo, fentanilio, sirolimuzo ir takrolimuzo, dozes, kadangi ribociklibas gali didinti jų ekspoziciją.

Reikia vengti skirti ribociklibo kartu su toliau išvardytais CYP3A4 substratais: alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, pimozidu, chinidinu, ergotaminu, dihidroergotaminu, kvetiapiu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu ir triazolamu.

Skiriant kofeino (CYP1A2 substrato) kartu su kartotinėmis Kisqali dozėmis (400 mg) sveikiems tiriamiesiems asmenims, kofeino ekspozicija padidėjo 20 % (1,20 karto), lyginant su ekspozicijos rodikliais, susidarančiais skiriant vien kofeino. Fiziologinių organizmo ypatybių įtakojamos farmakokinetikos modeliavimo duomenys rodo, kad skiriant kliniškai rekomenduojamas 600 mg Kisqali dozes, gali pasireikšti tik silpnas slopinamasis ribociklibo poveikis CYP1A2 substratams (< 2 kartų padidėjęs AUC rodiklis).

Medžiagos, kurios yra nešiklių substratais

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ribociklibas slopino vaistinių preparatų nešiklių P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 ir BSEP aktyvumą. Rekomenduojama atsargiai vartoti ir stebėti dėl toksinio poveikio pasireiškimo vartojant kartu su jautriais nešiklių substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, įskaitant digoksiną, pitavastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną ir metforminą.

Vaistinio preparato ir maisto sąveika

Kisqali galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH

Ribociklibui būdingas didelis tirpumas, kai tirpalo pH lygus 4,5 arba yra mažesnis bei atitinkamose biologinėse terpėse (kai pH yra 5,0 ir 6,5). Klinikinio tyrimo metu nebuvo vertintas ribociklibo skyrimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina skrandžio pH; tačiau nei populiacijos farmakokinetikos analizės, nei fiziologinių organizmo ypatybių įtakojamos farmakokinetikos ir nepriskirtos kokiam nors skyriui farmakokinetikos analizės nerodo, kad ribociklibo absorbcija galėtų pakisti.

Vaistinių preparatų sąveika tarp ribociklibo ir letrozolo

Klinikinio tyrimo su krūties vėžiu sergančiais pacientais ir populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad kartu skiriant ribociklibo ir letrozolo vaistinių preparatų sąveikos tarp šių vaistinių preparatų nepasireiškia.

Vaistinių preparatų sąveika tarp ribociklibo ir anastrozolo

Klinikinio tyrimo su krūties vėžiu sergančiais pacientais duomenys rodo, kad kartu skiriant ribociklibo ir anastrozolo kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos tarp šių vaistinių preparatų nepasireiškia.

Vaistinių preparatų sąveika tarp ribociklibo ir fulvestranto

Klinikinio tyrimo su krūties vėžiu sergančiais pacientais duomenys rodo, kad kartu skiriant šių vaistinių preparatų kliniškai reikšmingas fulvestranto poveikis ribociklibo ekspozicijai nepasireiškia.

Vaistinių preparatų sąveika tarp ribociklibo ir tamoksifeno

Klinikinio tyrimo su krūties vėžiu sergančiais pacientais duomenys rodo, kad kartu skiriant ribociklibo ir tamoksifeno, pastarojo ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus.

Vaistinių preparatų sąveika tarp ribociklibo ir geriamųjų kontraceptikų

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų tarp ribociklibo ir geriamųjų kontraceptikų neatlikta (žr. 4.6 skyrių).

Tikėtinės sąveikos

Antiaritminiai vaistiniai preparatai ir kiti vaistiniai preparatai, kurie gali pailginti QT intervalą

Reikia vengti Kisqali skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie žinomai ilgina QT intervalą, pavyzdžiui, antiaritminiais vaistiniais preparatais (įskaitant, tačiau neapsiribojant, amjodaroną, dizopiramidą, prokainamidą, chinidiną ir sotalolį) ir kitais vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą (įskaitant, tačiau neapsiribojant, chlorokviną, halofantrinę, klaritromiciną, ciprofloksaciną, levofloksaciną, azitromiciną, haloperidolį, metadoną, moksifloksaciną, bepridilį, pimozidą ir intraveninę ondansetroną) (žr. 4.4 skyrių). Be to, Kisqali nerekomenduojama vartoti kartu su tamoksifenu (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys/kontracepcija

Prieš pradėdant skirti gydymą Kisqali, moteris reikia ištirti dėl nėštumo galimybių.

Kisqali vartojančios vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją) gydymo metu ir dar bent 21 dieną po gydymo Kisqali pabaigos.

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų vaistinio preparato skiriant nėštumo metu neatlikta. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų išvadomis, ribociklibo vartojant nėštumo metu gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Kisqali nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar ribociklibo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra duomenų apie ribociklibo poveikį žindomiems kūdikiams bei apie ribociklibo poveikį pieno išsiskyrimui. Tyrimų duomenys rodo, kad ribociklibas ir jo metabolitai lengvai išsiskyrė į laktuojančių žiurkių pieną. Kisqali vartojančios pacientės negali žindyti dar bent 21 dieną po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie ribociklibo poveikį vaisingumui neturima. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad ribociklibas gali pakenkti reprodukcinio amžiaus patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kisqali gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia nurodyti, kad atsargiai vairuotų ir valdytų mechanizmus, jeigu gydymo Kisqali metu jiems pasireikštų nuovargis, svaigulys ar svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ankstyvasis krūties vėžys

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NVR) (kurių pasireiškimo dažnis buvo $\geq 20\%$), kurių dažnis skiriant Kisqali kartu su aromatazės inhibitoriumi (AI) viršijo nustatytą dažnį skiriant vien AI, tyrimų duomenimis buvo neutropenija, infekcijos, pykinimas, galvos skausmas, nuovargis, leukopenija ir pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys.

Dažniausiai pastebėtos 3/4 laipsnio NVR (kurių pasireiškimo dažnis buvo $\geq 2\%$), kurių dažnis skiriant Kisqali kartu su AI viršijo nustatytą dažnį skiriant vien AI, tyrimų duomenimis buvo neutropenija, pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir leukopenija.

Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių, nepriklausomai nuo priežastinio ryšio su vaistinio preparato poveikiu, vaistinio preparato dozę reikėjo sumažinti 22,8 % pacientų, kuriems buvo skiriama Kisqali kartu su AI III fazės klinikinio tyrimo metu. Gydymas visam laikui buvo nutrauktas 19,7 % pacientų, kuriems buvo skiriama Kisqali kartu su AI III fazės klinikinio tyrimo metu.

Vietišškai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NVR) (kurių pasireiškimo dažnis buvo $\geq 20\%$), kurių dažniau pasireiškė Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato vartojusioms pacientėms nei vartojusiosioms placebo ir kurio nors kito vaistinio preparato, apibendrintais tyrimų duomenimis buvo atitinkamai neutropenija, infekcijos, pykinimas, nuovargis, viduriavimas, leukopenija, vėmimas, galvos skausmas, vidurių užkietėjimas, alopecija, kosulys, išbėrimas, nugaros skausmas, anemija ir pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys.

Dažniausiai pastebėtos 3/4 laipsnio NRV (kurių pasireiškimo dažnis buvo $> 2\%$), kurių dažniau pasireiškė Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato vartojusioms pacientėms nei vartojusiosioms placebo ir kurio nors kito vaistinio preparato, apibendrintais tyrimų duomenimis buvo atitinkamai neutropenija, leukopenija, pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, limfopenija, infekcijos, nugaros skausmas, anemija, nuovargis, hipofosfatemija ir vėmimas.

Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių, nepriklausomai nuo priežastinio ryšio su vaistinio preparato poveikiu, vaistinio preparato dozę reikėjo sumažinti 39,5 % pacienčių, vartojusių Kisqali III fazės klinikinių tyrimų metu (nepriklausomai nuo skirto derinio). Gydymas visam laikui buvo nutrauktas 8,7 % pacienčių, vartojusių Kisqali derinį su kuriuo nors kitu vaistiniu preparatu III fazės klinikinių tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Ankstyvasis krūties vėžys

Kisqali bendrųjų saugumo savybių vertinimas remiasi duomenimis, gautais iš 2 525 pacientų, kuriems Kisqali buvo skiriamas kartu su AI ir kurie buvo įtraukti į atsitiktinių imčių, atvirąjį, III fazės klinikinį tyrimą NATALEE.

Tyrimo metu ribociklibo ekspozicijos trukmės mediana buvo 33,0 mėnesio, 69,4 % pacientų vaistinio preparato vartojo > 24 mėnesius, o 42,8 % pacientų baigė 36 mėnesių trukmės gydymo ribociklibu schemą.

Vietiška išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

Kisqali bendrųjų saugumo savybių vertinimas remiasi apibendrintais duomenimis, gautais iš 1 065 pacienčių, kurioms Kisqali buvo skiriamas kartu su endokrine terapija (n = 582 derinyje su aromatazės inhibitoriumi ir n = 483 derinyje su fulvestrantu) bei kurios buvo įtrauktos į atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, III fazės klinikinius tyrimus MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI pogrupis ir MONALEESA-3.

Klinikinių tyrimų ekspozicijos trukmės mediana apibendrintais šių III fazės tyrimų duomenimis buvo 19,2 mėnesio, o 61,7 % pacienčių vaistinio preparato vartojo ≥ 12 mėnesių.

III fazės klinikinių tyrimų metu ankstyvuojų krūties vėžiu ir vietiška išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams pasireiškusios NRV (žr. 7 lentelę) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnio kategorija nurodyta naudojant tokius apibūdinimus (pagal CIOMS III klasifikaciją): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelė. III fazės klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą

Pasireiškimo dažnis	Ankstyvuojų krūties vėžiu sergantys pacientai, kai pradinė ribociklibo dozė yra 400 mg	Vietiška išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergančios pacienės, kai pradinė ribociklibo dozė yra 600 mg
Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažnas	Infekcijos ¹	Infekcijos ¹
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	Neutropenija, leukopenija	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija
Dažnas	Anemija, trombocitopenija, limfopenija	Trombocitopenija, febrilinė neutropenija
Nedažnas	Febrilinė neutropenija	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažnas	-	Sumažėjęs apetitas
Dažnas	Hipokalcemija, hipokalemija, sumažėjęs apetitas	Hipokalcemija, hipokalemija, hipofosfatemija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	Galvos skausmas	Galvos skausmas, svaigulys
Dažnas	Svaigulys	Svaigimas (vertigo)
Akių sutrikimai		
Dažnas	-	Sustiprėjęs ašarojimas, akių sausmė

Širdies sutrikimai		
Dažnas	-	Sinkopė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Labai dažnas	Kosulys	Dusulys, kosulys
Dažnas	Dusulys, intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ²	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ² , stomatitas, dispepsija
Dažnas	Vėmimas, stomatitas ³	Disgeuzija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Dažnas	Toksinis poveikis kepenims ⁴	Toksinis poveikis kepenims ⁴
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažnas	Alopecija	Alopecija, išbėrimas ⁵ , niežėjimas
Dažnas	Išbėrimas ⁵ , niežėjimas	Odos sausmė, eritema, baltmė
Retas	-	Daugiaformė eritema
Dažnis nežinomas	-	Toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Labai dažnas	-	Nugaros skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažnas	Nuovargis, astenija, karščiavimas	Nuovargis, periferinė edema, karščiavimas, astenija
Dažnas	Periferinė edema, burnos ir ryklės skausmas	Burnos ir ryklės skausmas, burnos sausmė
Tyrimai		
Labai dažnas	Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ⁶	Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ⁶
Dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje
¹ Infekcijos: šlapimo takų infekcijos, kvėpavimo takų infekcijos, gastroenteritas (tik vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams), sepsis (< 1 %, tik vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams). ² Pilvo skausmas: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas. ³ Stomatitas ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams apima: stomatitą, mukozitą. ⁴ Toksinis poveikis kepenims: kepenų citolizė, kepenų ląstelių pažeidimas (tik vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams), vaistinio preparato sukelta kepenų pažeidimas (< 1 % ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiems pacientams bei vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams), toksinis poveikis kepenims, kepenų nepakankamumas (tik vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams), autoimuninis hepatitas (vienas atvejis ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiems pacientams bei vienas atvejis vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams). ⁵ Išbėrimas: išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas. ⁶ Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys: padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neutropenija

III fazės tyrimo metu ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiems pacientams neutropenija buvo dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija (62,5 %), o 3-iojo laipsnio ar 4-ojo laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis) nustatytas 45,1 % pacientų, kuriems Kisqali buvo skiriamas kartu su aromatazės inhibitoriumi (AI).

Tiems ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiems pacientams, kuriems pasireiškė 2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija, laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 0,6 mėnesio. Laiko iki ≥ 3 -iojo laipsnio reiškinio išnykimo (atsistatymo iki normalių reikšmių arba sumažėjimo iki < 3 -iojo laipsnio) mediana Kisqali ir AI derinio vartojusių grupėje buvo 0,3 mėnesio po to, kai buvo laikinai nutrauktas vaistinių preparatų skyrimas ir (arba) sumažinta vaistinio preparato dozė, ir (arba) visam laikui nutrauktas gydymas. Febrilinės neutropenijos atvejų nustatyta 0,3 % pacientų, kuriems buvo skirta Kisqali ir AI derinio. Dėl pasireiškusių neutropenijos gydymo visam laikui nutraukimo atvejų buvo nedaug, jų buvo 1,1 % pacientų, kuriems buvo skirta Kisqali ir AI derinio (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

III fazės tyrimų metu vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams neutropenija buvo dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija (75,4 %), o 3-iojo laipsnio ar 4-ojo laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis) nustatytas 62,0 % pacienčių, kurios vartojo Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato.

Toms vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams, kurioms pasireiškė 2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija, laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 17 dienų. Laiko iki ≥ 3 -iojo laipsnio reiškinio išnykimo (atsistatymo iki normalių reikšmių arba sumažėjimo iki < 3 -iojo laipsnio) mediana Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato vartojusių grupėje buvo 12 dienų po to, kai buvo laikinai nutrauktas vaistinių preparatų skyrimas ir (arba) sumažinta vaistinio preparato dozė, ir (arba) visam laikui nutrauktas gydymas. Febrilinės neutropenijos atvejų nustatyta maždaug 1,7 % pacienčių, kurios III fazės klinikinių tyrimų metu vartojo Kisqali. Gydymo nutraukimo visam laikui dėl neutropenijos pasireiškimo atvejų buvo nedaug (0,8 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Visiems pacientams reikia nurodyti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokį karščiavimo pasireiškimo atvejį.

Toksinis poveikis kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai

III fazės klinikinių tyrimų metu ankstyvuoju krūties vėžiu ir vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams buvo nustatyta padidėjusio kepenų transaminazių aktyvumo atvejų.

III fazės tyrimo metu ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiems pacientams toksinio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai atvejų pasireiškė didesnei daliai pacientų, kurie vartojo Kisqali ir AI derinio, palyginus su vien AI vartojusių grupe (atitinkamai 26,4 %, lyginant su 11,2 %), o 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamų reiškinų taip pat dažniau nustatyta pacientams, kurie vartojo Kisqali ir AI derinio (atitinkamai 8,6 %, lyginant su 1,7 %). Padidėjusio ALT ar AST aktyvumo, daugiau kaip tris kartus viršijančio viršutinę normos ribą, kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimo daugiau kaip du kartus virš viršutinės normos ribos atvejų, kai buvo nustatytas normalus šarminės fosfatazės aktyvumas, pasireiškė 8 pacientams, kurie vartojo Kisqali ir AI derinio (6 pacientams ALT ar AST aktyvumo rodmenys atsistatė iki normalių reikšmių per 65-303 dienas nuo gydymo Kisqali nutraukimo visam laikui).

Dėl pasireiškusių toksinio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai atvejų laikinai vaistinio preparato vartojimą nutraukti reikėjo 12,4 % ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusių pacientų, kurie vartojo Kisqali ir AI derinio; daugiausia atvejų to prireikė dėl padidėjusio ALT aktyvumo (10,1 %) ir (arba) padidėjusio AST aktyvumo (6,8 %). Dėl pasireiškusių toksinio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai atvejų koreguoti vaistinio preparato dozę reikėjo 2,6 % pacientų, kurie vartojo Kisqali ir AI derinio; daugiausia atvejų to prireikė dėl padidėjusio ALT aktyvumo (1,9 %) ir (arba) padidėjusio AST aktyvumo (0,6 %). Dėl pakitusių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų ar toksinio poveikio kepenims pasireiškimo visam laikui nutraukti gydymą Kisqali reikėjo atitinkamai 8,9 % ir 0,1 % pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

III fazės klinikinio tyrimo metu ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiems pacientams 80,9 % (165 iš 204) 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjusio ALT ar AST aktyvumo atvejų pasireiškė per pirmuosius 6 vaistinių preparatų vartojimo mėnesius. Tarp pacientų, kuriems buvo skiriama Kisqali ir AI derinio bei kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjęs ALT/AST aktyvumas, laiko iki reiškinio

pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,8 mėnesio. Laiko iki reiškinio išnykimo (atsistatymo iki normalių reikšmių arba sumažėjimo iki ≤ 2 -ojo laipsnio) mediana Kisqali ir AI derinio vartojusiųjų grupėje buvo 0,7 mėnesio.

III fazės klinikinių tyrimų metu vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusioms pacientėms toksinio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai atvejų pasireiškė didesnei daliai pacienčių, kurios vartojo Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato, palyginus su placebo ir kurio nors kito preparato vartojusiųjų grupėmis (atitinkamai 27,3 %, lyginant su 19,6 %), o 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamų reiškinių taip pat dažniau nustatyta pacientėms, kurios vartojo Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato (atitinkamai 13,2 %, lyginant su 6,1 %). Atitinkamai, Kisqali ir placebo vartojusiųjų grupėse nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjusio ALT aktyvumo (11,2 %, lyginant su 1,7 %) ir padidėjusio AST aktyvumo atvejų (7,8 %, lyginant su 2,1 %) atvejų. Padidėjusio ALT ar AST aktyvumo, daugiau kaip tris kartus viršijančio viršutinę normos ribą, kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimo daugiau kaip du kartus virš viršutinės normos ribos atvejų, kai buvo nustatytas normalus šarminės fosfatazės aktyvumas ir nebuvo nustatyta cholestazės, pasireiškė 6 pacientėms (4 pacientėms A2301 [MONALEESA-2] tyrimo metu, kurioms šie rodikliai atsistatė iki normalių reikšmių per 154 dienas, ir 2 pacientėms F2301 [MONALEESA-3] tyrimo metu, kurioms šie rodikliai atsistatė iki normalių reikšmių per atitinkamai 121 dieną ir 532 dienas po to, kai gydymas Kisqali buvo nutrauktas visam laikui). Nė vieno tokio atvejo nebuvo nustatyta E2301 (MONALEESA-7) tyrimo metu.

Dėl pasireiškusių toksinio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai atvejų laikinai vaistinio preparato vartojimą nutraukti ir (arba) koreguoti vaistinio preparato dozę reikėjo 12,3 % vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusių pacienčių, vartojusių Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato; daugiausia atvejų to prirėkė dėl padidėjusio ALT aktyvumo (7,9 %) ir (arba) padidėjusio AST aktyvumo (7,3 %). Dėl pakitusių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų ar toksinio poveikio kepenims pasireiškimo visam laikui nutraukti gydymą Kisqali ir kuriuo nors kitu vaistiniu preparatu reikėjo atitinkamai 2,4 % ir 0,3 % pacienčių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

III fazės klinikinių tyrimų metu vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusioms pacientėms 70,9 % (90 iš 127) 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjusio ALT ar AST aktyvumo atvejų pasireiškė per pirmuosius 6 vaistinių preparatų vartojimo mėnesius. Tarp pacienčių, kurioms buvo skirta Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato bei kurioms pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnių padidėjęs ALT/AST aktyvumas, laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 92 dienos. Laiko iki reiškinio išnykimo (atsistatymo iki normalių reikšmių arba sumažėjimo iki ≤ 2 -ojo laipsnio) mediana Kisqali ir kurio nors kito vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse buvo 21 diena.

QT intervalo pailgėjimas

III fazės tyrimo su ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiais pacientais duomenimis, pailgėjusio QT intervalo atvejų buvo nustatyta 5,3 % pacientų Kisqali ir AI derinio vartojusiųjų grupėje bei 1,4 % pacientų vien AI vartojusiųjų grupėje. Kisqali ir AI derinio vartojusiųjų grupėje QT intervalo pailgėjimo atvejai daugiausia nustatyti kaip pailgėjęs QT intervalas EKG (4,3 %), kuri buvo vienintelė patvirtinta nepageidaujama reakcija į Kisqali. Dėl pailgėjusio QT intervalo EKG ir sinkopės laikinai vaistinio preparato vartojimą nutraukti reikėjo 1,1 % Kisqali vartojusių pacientų. Dėl pailgėjusio QT intervalo EKG vaistinio preparato dozę koreguoti reikėjo 0,1 % Kisqali vartojusių pacientų.

Centralizuotu būdu išanalizavus EKG duomenis nustatyta, kad 10 pacientų (0,4 %) ir 4 pacientams (0,2 %) atitinkamai Kisqali ir AI derinio bei vien AI vartojusiųjų grupėse tyrimo laikotarpiu nustatytas bent vienas > 480 ms pailgėjusio QTcF intervalo atvejis. Tarp tų Kisqali ir AI derinio vartojusių pacientų, kuriems nustatyta QTcF intervalo pailgėjimo > 480 ms atvejų, laiko iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 15 dienų, o laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) koregavus jo dozę šie pokyčiai buvo grįžtami. QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių Kisqali ir AI derinio vartojusiųjų grupėje nustatytas 19 pacientų (0,8 %), o 3 Kisqali ir AI derinio vartojusių pacientų (0,1 %) tyrimo laikotarpiu nustatyta > 500 ms QTcF intervalo reikšmė.

E2301 (MONALEESA-7) tyrimo duomenimis, vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusioms pacientėms nustatytas vidutinis QTcF intervalo pailgėjimas nuo pradinių reikšmių buvo

maždaug 10 ms didesnis tamoksifeno ir placebo vartojusiųjų pogrupyje, lyginant su nustatytoju NSAI ir placebo vartojusių pacienčių pogrupyje; o tai rodytų, kad Kisqali ir tamoksifeno vartojusiųjų grupėje nustatytos pailgėjusio QTcF intervalo vertės gali būti priskiriamos vien tamoksifeno poveikiui QTcF intervalui. Placebo vartojusiųjų grupėje QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių nustatytas 6 iš 90 (6,7 %) pacienčių, kurios vartojo tamoksifeno, ir nė vienai pacientei, kuriai buvo skiriama NSAI (žr. 5.2 skyrių). QTcF intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių nustatytas 14 iš 87 (16,1 %) pacienčių, kurios vartojo Kisqali ir tamoksifeno derinio, bei 18 iš 245 (7,3 %) pacienčių, kurios vartojo Kisqali ir NSAI derinio. Kisqali nerekomenduojama vartoti kartu su tamoksifenu (žr. 5.1 skyrių).

III fazės klinikinių tyrimų su vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiomis pacientėmis duomenimis, 9,3 % pacienčių, kurioms buvo skiriama Kisqali ir aromatazės inhibitoriaus arba fulvestranto, bei 3,5 % pacienčių placebo ir aromatazės inhibitoriaus arba fulvestranto vartojusiųjų grupėse buvo nustatytas bent vienas QT intervalo pailgėjimo atvejis (įskaitant pailgėjusio QT intervalo EKG ir sinkopės atvejus). Peržiūrėjus EKG duomenis nustatyta, kad 15 pacienčių (1,4 %) tyrimo laikotarpiu QTcF intervalo reikšmė buvo > 500 ms, o 61 pacientei (5,8 %) QTcF intervalas pailgėjo > 60 ms nuo pradinių reikšmių. Nebuvo nustatyta nė vieno *torsade de pointes* pasireišimo atvejo. Dėl elektrokardiogramoje pailgėjusio QT intervalo ir pasireišusių sinkopijų laikinai vaistinio preparato vartojimą nutraukti ar koreguoti vaistinio preparato dozę prirėkė 2,9 % Kisqali ir aromatazės inhibitoriaus arba fulvestranto vartojusių pacienčių.

Išanalizuotų EKG duomenimis, 55 pacientėms (5,2 %) ir 12 pacienčių (1,5 %) atitinkamai Kisqali ir aromatazės inhibitoriaus arba fulvestranto vartojusiųjų grupėse bei placebo ir aromatazės inhibitoriaus arba fulvestranto grupėse tyrimo laikotarpiu nustatytas bent vienas > 480 ms pailgėjusio QTcF intervalo atvejis. Tarp tų pacienčių, kurioms nustatyta QTcF intervalo pailgėjimo > 480 ms atvejų, laiko iki reiškinio pasireišimo pradžios mediana buvo 15 dienų (nepriklausomai nuo skirto vaistinių preparatų derinio), o laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę šie pokyčiai buvo grįžtami (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

III fazės klinikinio tyrimo su ankstyvuoju krūties vėžiu sirgusiais pacientais metu ribociklibo buvo skiriama 983 pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 71 pacientui, kuriam buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Į tyrimą nebuvo įtraukta nė vieno paciento, kuriam buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.1 skyrių).

Trijų pagrindžiamųjų tyrimų su vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiomis pacientėmis metu ribociklibo buvo skiriama 341 pacientei, kuriai buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 97 pacientėms, kurioms buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Į tyrimus nebuvo įtraukta nė vienos pacientės, kuriai buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.1 skyrių). Pastebėta koreliacija tarp inkstų funkcijos sutrikimo laipsnio tyrimo pradžioje ir gydymo metu nustatytų kreatinino koncentracijos kraujyje reikšmių. Pacientėms, kurioms buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kiek dažniau pastebėta QT intervalo pailgėjimo ir trombocitopenijos atvejų. Nurodytos būklės stebėjimo ir dozės keitimo rekomendacijos, pasireiškus tokiems toksiniams poveikiams žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie Kisqali perdozavimo atvejus patirtis yra ribota. Perdozavus vaistinio preparato gali pasireikšti tokių simptomų kaip pykinimas ir vėmimas. Be to, gali pasireikšti hematologinis toksinis

poveikis (pvz., neutropenija, trombocitopenija) ir gali pailgėti QTc intervalas. Visais perdozavimo atvejais prireikus reikia pradėti taikyti bendrąsias palaikomojo priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EF02.

Veikimo mechanizmas

Ribociklibas yra selektyvusis nuo ciklino priklausančių kinazių (angl. *cyclin-dependent kinase* – CDK) 4 ir 6 inhibitorius, kurio biologiniuose mėginiuose nustatomos 50 % slopinamosios koncentracijos (IC₅₀) reikšmės atitinkamai yra 0,01 μM (4,3 ng/ml) ir 0,039 μM (16,9 ng/ml). Šios kinazės aktyvuojamos po prisijungimo prie D ciklinų ir jos yra ypatingai svarbios signalų perdavimo mechanizmams, kurie lemia ląstelės ciklo progresavimo ir ląstelių proliferacijos procesus. Ciklino D-CDK4/6 kompleksas ląstelės ciklo progresavimą reguliuoja per retinoblastomos baltymo (angl. *retinoblastoma protein* – pRb) fosforilinimą.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, ribociklibas slopino pRb fosforilinimą, tokiu būdu sutrikdydamas ląstelės ciklo G1 fazę, sumažindamas proliferaciją ir sukeldamas senėjimo fenotipą krūties vėžio ląstelių modeliuose. *In vivo* atliktų tyrimų duomenimis, skiriant vien ribociklibo navikas regresuodavo, ir tai koreliavo su pRb fosforilinimo slopinimu.

In vivo atliktų tyrimų, kuriuose buvo naudojamas iš pacientų paimto estrogenų receptoriams teigiamo krūties vėžio ksenotransplantato modelis, duomenimis nustatyta, jog ribociklibo ir antiestrogenų (t. y., letrozolo) derinių skyrimas stipriau slopino naviko augimą, sukėlė ilgalaikę naviko regresiją ir labiau atitolino naviko recidyvavimą nutraukus preparatų skyrimą, lyginant su kiekvienos iš šių veikliųjų medžiagų poveikiu atskirai. Skiriant pacientams, ribociklibas taip pat gali turėti imunomoduliuojantį poveikį, mažindamas reguliuojančiųjų T ląstelių ir santykinę CD3⁺ T ląstelių kiekį. Be to, priešnavikinis ribociklibo derinys su fulvestrantu poveikis *in vivo* buvo ištirtas pelėms su imunodeficitu, kurioms buvo persodintas ZR751 ER⁺ žmogaus krūties vėžio ksenotransplantatas; nustatyta, kad skiriant derinį su fulvestrantu buvo pasiektas visiškas naviko augimo slopinimas.

Tiriant krūties vėžio ląstelių eilių su žinomomis ER reikšmėmis modelį nustatyta, kad ribociklibas buvo veiksmingesnis ER⁺ krūties vėžio ląstelių eilėse nei ER⁻ krūties vėžio ląstelių eilėse. Iki šiol atlikti ikiklinikiniai modeliavimo duomenys rodo, kad ribociklibas veikia pažeistą pRb.

Širdies elektrofiziologija

Vietiška išplitusi vėžiu sergančioms pacientėms po vienkartinės ribociklibo dozės skyrimo ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai nuosekliai tris kartus buvo užregistruotos EKG, siekiant įvertinti ribociklibo poveikį QTc intervalui. Į farmakokinetikos-farmakodinamikos analizę buvo įtraukti iš viso 997 pacienčių duomenys, kurioms buvo paskirtos nuo 50 mg iki 1 200 mg ribociklibo dozės. Analizės rezultatai rodo, kad ribociklibas sukėlė nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą.

Apskaičiuotasis QTcF intervalo pokyčių nuo pradinių reikšmių vidurkis 600 mg Kisqali dozė kartu su NSAI arba fulvestrantu vartojusioms vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusioms pacientėms buvo atitinkamai 22,0 ms (90 % PI: 20,56, 23,44) ir 23,7 ms (90 % PI: 22,31, 25,08), lyginant su 34,7 ms (90 % PI: 31,64, 37,78) rodmeniu, nustatytu vaistinio preparato skiriant derinyje su tamoksifenu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė apykaita pagal geometrinę C_{max} reikšmių vidurkį (žr. 4.4 skyrių).

Ankstyvuojų krūties vėžiu sirgusiems pacientams nustatytas panašus nuo vaistinio preparato koncentracijos priklausomas QTc intervalo pailgėjimas. Apskaičiuotasis QTcF intervalo pokyčių nuo

pradinių reikšmių vidurkis yra mažesnis ankstyvuojų krūties vėžiu sirgusiems pacientams, kurie vartojo 400 mg Kisqali dozę, lyginant su nustatyta vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams, kurios vartojo 600 mg Kisqali dozę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ankstyvasis krūties vėžys

Tyrimas CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali derinio su aromatazės inhibitoriumi (AI, letrozolu ar anastrozolu) poveikis, lyginant su vien AI poveikiu, buvo tiriamas atlikus atsitiktinių imčių, atvirąjį, daugiacentrį, III fazės klinikinį tyrimą; į šį tyrimą buvo įtrauktos moterys prieš menopauzę ir po menopauzės laikotarpiu bei vyrai, o pacientams buvo nustatytas ankstyvasis krūties vėžys su HR-teigiamu ir HER2-neigiamu rodmenimis, kai buvo nustatyta II arba III anatomicinė stadija, nepriklausomai nuo metastazių limfmazgiuose buvimo, bei didelė ligos recidyvo rizika, t.y.:

- Anatomicinės stadijos grupė IIB-III, arba
- Anatomicinės stadijos grupė IIA, kai:
 - nustatyta metastazių limfmazgiuose arba
 - nebuvo nustatyta metastazių limfmazgiuose ir yra:
 - 3-iojo laipsnio histologinė struktūra, arba
 - 2-ojo laipsnio histologinė struktūra kartu su bet kuriuo iš toliau nurodytų kriterijų:
 - Ki67 rodmuo ≥ 20 %,
 - didelę riziką rodantis genetinių tyrimų rodmuo.

Moterims prieš menopauzę ir vyrams taip pat buvo skiriama goserelino. Taikant TNM kriterijus, į NATALEE tyrimą buvo įtraukiami pacientai neatsižvelgiant į metastazių limfmazgiuose buvimą; jeigu metastazių limfmazgiuose nebuvo nustatoma, tuomet naviko dydis turėjo būti > 5 cm arba naviko dydis 2-5 cm ir kartu nustatyta 2-ojo laipsnio histologinė struktūra (ir didelę riziką rodantis genotipas ar Ki67 rodmuo ≥ 20 %) arba 3-iojo laipsnio histologinė struktūra.

Iš viso į tyrimą buvo įtrauktas 5 101 pacientas, įskaitant 20 vyriškosios lyties pacientų. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, ir jiems buvo paskirta arba po 400 mg Kisqali ir AI (n = 2 549), arba vien AI (n = 2 552). Randomizacija į tiriamąsias grupes buvo stratifikuojama pagal anatomicinę stadiją (grupė II [n = 2 154 (42,2 %)], lyginant su grupe III [n = 2 947 (57,8 %)]), anksčiau skirtą gydymą (neoadjuvantinė / adjuvantinė chemoterapija TAIP [n = 4 432 (86,9 %)], lyginant su NE [n = 669 (13,1 %)]), menopauzės būklę (moterys prieš menopauzę ir vyrai [n = 2 253 (44,2 %)], lyginant su moterimis po menopauzės [n = 2 848 (55,8 %)] bei regioną (Šiaurės Amerika / Vakarų Europa / Okeanija [n = 3 128 (61,3 %)], lyginant su visais kitais pasaulio regionais [n = 1 973 (38,7 %)]). Kisqali buvo skiriama per burną po 400 mg dozę per parą 21 dieną paeiliui, vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką, derinyje su 2,5 mg letrozolo arba 1 mg anastrozolo dozėmis per burną kartą per parą 28 dienas. Goserelino buvo skiriama po 3,6 mg dozę po oda suleidžiamo implanto pavidalu 1-ąją kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo dieną. Kisqali skyrimas buvo tęsiamas nuo randomizacijos datos iki 3 metų trukmės gydymo pabaigos (maždaug 39 ciklus).

Į šį tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 52 metai (svyravo nuo 24 iki 90 metų). 15,2 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni, įskaitant 123 pacientus (2,4 %), kurie buvo 75 metų ir vyresni. Į tyrimą įtraukti pacientai buvo europidai (73,4 %), azijiečiai (13,2 %) ir juodaodžiai arba Afrikos kilmės amerikiečiai (1,7 %). Visų pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Per 12 mėnesių laikotarpį iki įtraukiant į tyrimą iš viso 88,2 % pacientų buvo skirta neoadjuvantinė ar adjuvantinė chemoterapija, o 71,6 % pacientų buvo skirta neoadjuvantinė ar adjuvantinė endokrininė terapija.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL), apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo pasireiškimo šių reiškinių: vietinio invazinio krūties vėžio recidyvo, regioninio invazinio recidyvo, atokaus recidyvo, mirties (dėl bet kokios priežasties), kontralateralinio invazinio krūties vėžio arba antrojo pirminio ne krūties invazinio vėžio (išskyrus odos bazalinių ląstelių ir plokščiųjų ląstelių karcinomą).

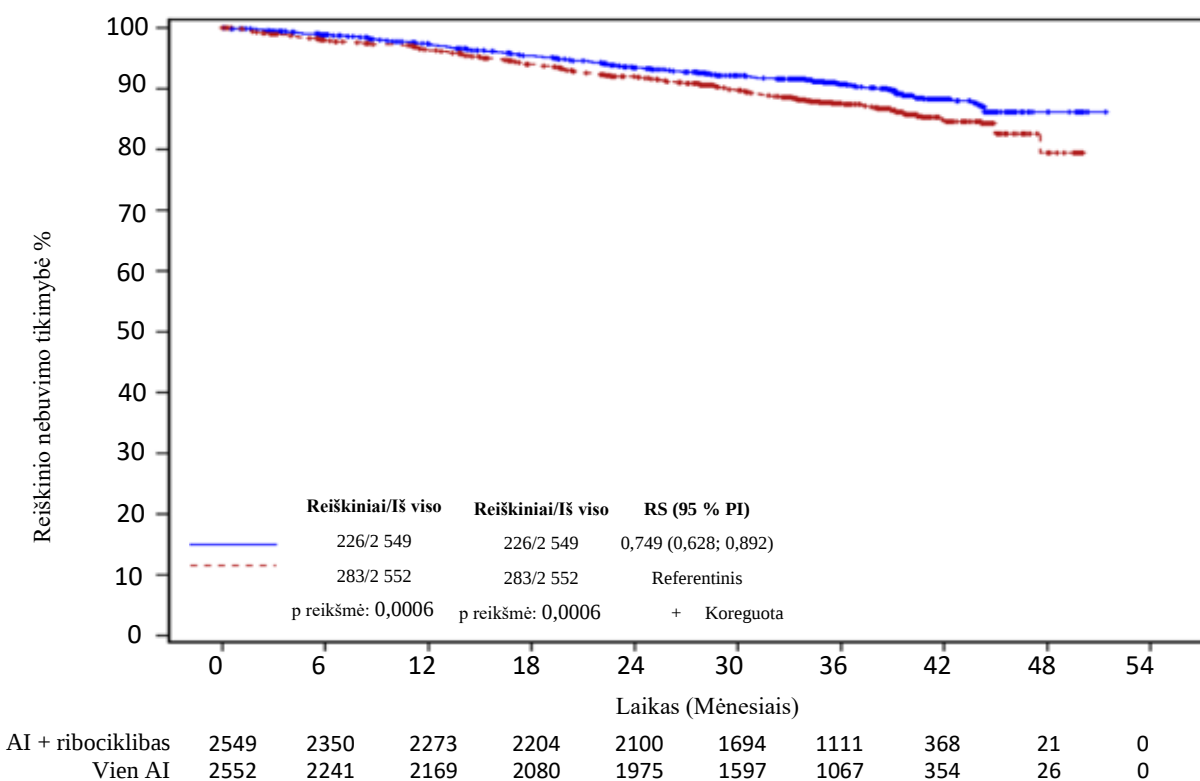
Atlikus pirminę tyrimo duomenų analizę (kuri atlikta 2023 m. sausio 11 d.) nustatyta, kad buvo pasiekta pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis. Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBIL rodmenys pagerėjimas Kisqali derinio su AI vartojusiems pacientams (RS: 0,748, 95 % PI: 0,618; 0,906; vienakrypčio stratifikuoto *log-rank* testo p reikšmė 0,0014), lyginant su vien AI poveikiu. Nuoseklūs rezultatai buvo gauti įvairiuose pogrupiuose pagal anatomicinę stadiją, menopauzės būklę, regioną, mazgų būklę, amžių, rasę ir ankstesnę adjuvantinę ir (arba) neadjuvantinę chemoterapiją ar hormoninį gydymą.

Vėlesnės analizės (kuri atlikta 2023 m. liepos 21 d.) duomenys apibendrinti 8 lentelėje, o IBIL rodmenys *Kaplan-Meier* kreivė pateikta 1 pav. Galutinės IBIL analizės atlikimo metu abeiose tiriamosiose grupėse gydymo trukmės mediana buvo maždaug 30 mėnesių, IBIL stebėjimo trukmės mediana buvo 33,3 mėnesio. Bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenų dar nepakanka. Ribociklibo vartojusiųjų grupėje mirė iš viso 172 pacientai (3,5 %) (83 iš 2 525, lyginant su 89 pacientais iš 2 442 vien AI vartojusiųjų grupėje, RS 0,892, 95 % PI: 0,661; 1,203).

8 lentelė. NATALEE tyrimas – veiksmingumo rezultatai (IBIL), remiantis tyrėjų atliktu įvertinimu (visa tiriamųjų populiacija, angl. *Full Analysis Set – FAS*) (analizės data 2023 m. liepos 21 d.)

	Kisqali derinys su AI* N = 2 549	AI N = 2 552
Išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL^a)		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,749 (0,628; 0,892)	
P reikšmė ^b	0,0006	
IBIL po 36 mėn. (% , 95 % PI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
PI – pasikliautinis intervalas; N – pacientų skaičius.		
^a IBIL apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo pasireiškimo šių reiškinių: vietinio invazinio krūties vėžio recidyvo, regioninio invazinio recidyvo, atokaus recidyvo, mirties (dėl bet kokios priežasties), kontralateralinio invazinio krūties vėžio arba antrojo pirminio ne krūties invazinio vėžio (išskyrus odos bazalinių ląstelių ir plokščiaklaidinių karcinomą).		
^b nominalioji p reikšmė apskaičiuota atlikus vienakryptį stratifikuotą <i>log-rank</i> testą.		
* Letrozolas arba anastrozolas.		

1 pav. NATALEE tyrimas – IBIL rodmens *Kaplan-Meier* kreivė, remiantis tyrėjų atliktu įvertinimu (analizės data 2023 m. liepos 21 d.)



AI – aromatazės inhibitorius (letrozolas arba anastrozolas)
P reikšmė apskaičiuota atlikus vienkryptį stratifikuotą log-rank testą.

Tyrimo metu buvo nustatyti 204 (8,0 %) išgyvenamumo be atokios ligos pasireiškimo reiškiniai Kisqali derinio su AI vartojusiųjų grupėje, lyginant su 256 (10 %) reiškiniais vien AI vartojusiųjų grupėje (RS: 0,749, 95 % PI: 0,623; 0,900).

Vietišškai išplitęs krūties vėžys

Tyrimas CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali poveikis buvo tiriamas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, daugiacentrį, III fazės klinikinį tyrimą; į šį buvo įtrauktos moterys po menopauzės, kurioms buvo nustatytas hormonų receptoriui teigiamas, HER2 neigiamas vietišškai išplitęs krūties vėžys ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo progresavusios ligos. Kisqali poveikis buvo tiriamas derinyje su letrozolu ir lyginamas su vien letrozolo poveikiu.

Į tyrimą buvo įtrauktos iš viso 668 pacientės, kurios atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstytos į grupes, ir joms buvo paskirta arba po 600 mg Kisqali ir letrozolo (n = 334), arba placebo ir letrozolo (n = 334), stratifikuojant pagal metastazių kepenyse ir (arba) plaučiuose nustatymą (TAIP [n = 292 (44 %)] lyginant su NE [n = 376 (56 %)]). Demografiniai duomenys bei pradinės ligos ypatybės buvo panašūs ir palyginami tarp abiejų tiriamųjų grupių. Kisqali buvo skiriama per burną po 600 mg dozę per parą 21 dieną paeiliui, vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką, derinyje su 2,5 mg letrozolo doze kartą per parą 28 dienas. Tyrimo metu ar po ligos progresavimo pacientėms nebuvo leidžiama keisti gydymo ir jas pervesti iš placebo grupės į Kisqali vartojimo grupę.

Į šį tyrimą įtrauktų pacienčių amžiaus mediana buvo 62 metai (svyravo nuo 23 metų iki 91 metų). 44,2 % pacienčių buvo 65 metų ir vyresnės, įskaitant 69 pacientes, kurios buvo vyresnės nei 75 metų. Į tyrimą įtrauktos pacientės buvo europidės (82,2 %), azijietės (7,6 %) ir juodaodės (2,5 %). Visų pacienčių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Prieš įtraukiant į tyrimą 46,6 % Kisqali vartojusiųjų grupės pacienčių anksčiau buvo skirta neoadjuvantinė ar adjuvantinė chemoterapija, o 51,3 % pacienčių buvo skirtas antihormoninis neoadjuvantinis ar adjuvantinis gydymas. 34,1 % pacienčių anksčiau nebuvo skirta jokio gydymo. 22,0 % pacienčių nustatytas ligos

išplitimas tik į kaulus, o 58,8 % pacienčių nustatyta ligos metastazių vidaus organuose. Pacientės, kurioms anksčiau buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas anastrozolu ar letrozolu, turėjo būti baigusios šį gydymą bent 12 mėnesių iki klinikinio tyrimo atsitiktinės atrankos.

Pirminė analizė

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo pasiekta suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu, o ši analizė atlikta įvertinus 80 % tikslinių išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) atvejų pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų 1.1 versiją (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST v1.1*), atsižvelgiant į tyrėjų vertinimus visos populiacijos pacientėms (visoms randomizuotoms pacientėms) ir tai patvirtinus atlikus koduotą nepriklausomą centralizuotą radiologinį vertinimą.

Tyrimo veiksmingumo išsamios analizės rezultatai rodo statistiškai reikšmingai geresnį IBLP rodiklį pacientėms, kurioms buvo skirta Kisqali ir letrozolo, lyginant su vartojusiomis placebo ir letrozolo (rizikos santykis (RS) lygus 0,556; 95 % PI: 0,429; 0,720; vienakrypčio stratifikuoto *log-rank* testo *p* reikšmė lygi 0,00000329), bei kliniškai reikšmingą gydymąjį poveikį.

Bendrosios sveikatos būklės ar gyvenimo kokybės įvertinimo duomenys neparodė reikšmingų skirtumų tarp Kisqali ir letrozolo bei placebo ir letrozolo vartojusiųjų grupių.

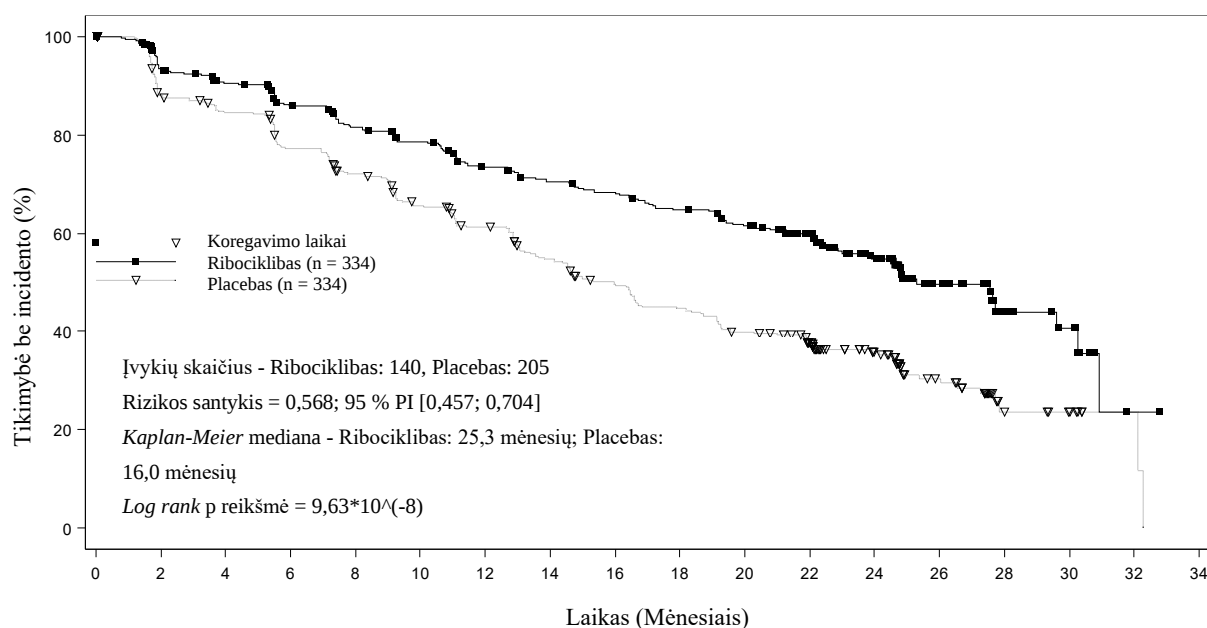
Atnaujintų veiksmingumo duomenų analizė (atlikta 2017 m. sausio 2 d.) pateikta 9 ir 10 lentelėse.

IBLP rodiklio mediana buvo 25,3 mėn. (95 % PI: 23,0; 30,3) ribociklibo ir letrozolo vartojusiųjų grupėje ir 16,0 mėn. (95 % PI: 13,4; 18,2) placebo ir letrozolo vartojusioms pacientėms. Apskaičiuota, kad 54,7 % pacienčių, kurioms buvo skiriama ribociklibo ir letrozolo, po 24 mėnesių nebuvo nustatoma ligos progresavimo, lyginant su šiuo rodikliu 35,9 % pacienčių placebo ir letrozolo vartojusiųjų grupėje.

9 lentelė. MONALEESA-2 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (IBLP), remiantis tyrėjų atliktu radiologiniu įvertinimu (analizės data 2017 m. sausio 2 d.)

	Atnaujinta analizė	
	Kisqali ir letrozolas n = 334	Placebas ir letrozolas n = 334
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
IBLP mediana [mėn.] (95 % PI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p reikšmė ^a	9,63×10 ⁻⁸	
PI – pasikliautinis intervalas; n – pacienčių skaičius		
^a p reikšmė apskaičiuota atlikus vienakryptį stratifikuotą <i>log-rank</i> testa.		

2 pav. **MONALEESA-2 tyrimas – Kaplan-Meier kreivė, rodanti tyrėjų įvertintą IBLP rodiklį (analizės data 2017 m. sausio 2 d.)**



Rizikos grupei priklausančių pacienčių skaičius																		
Laikas	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociklibas 334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0	0
Placebo 334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0	0

Buvo atlikta eilė iš anksto numatytų IBLP pogrupių duomenų analizių, atsižvelgiant į prognostinius veiksnius ir pradines ligos ypatybes, siekiant ištirti gydomojo poveikio vidinį nuoseklumą. Ligos progresavimo ar mirties pasireišimo rizikos sumažėjimas Kiskali ir letrozolo vartojusiųjų grupėje nustatytas visuose atskiruose pacienčių pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, rasę, anksčiau skirtą adjuvantinę ar neoadjuvantinę chemoterapiją ar hormoninę terapiją, metastazių buvimą kepenyse ir (arba) plaučiuose bei metastazių buvimą tik kauluose. Šis skirtumas buvo akivaizdus tiek pacientėms, kurioms buvo nustatyta ligos metastazių kepenyse ir (arba) plaučiuose (RS 0,561 [95 % PI: 0,424; 0,743], išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana [mIBLP] 24,8 mėn. Kiskali ir letrozolo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 13,4 mėn. tik letrozolo vartojusiųjų grupėje), tiek toms, kurioms nebuvo nustatyta metastazių kepenyse ir (arba) plaučiuose (RS 0,597 [95 % PI: 0,426; 0,837], mIBLP rodiklis 27,6 mėn., lyginant su 18,2 mėn. atitinkamai Kiskali ir placebo vartojusiųjų grupėse).

Atnaujinti bendrojo atsako ir klinikinės naudos dažnių analizės rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. MONALEESA-2 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (BAD, KND), remiantis tyrėjų įvertinimu (2017 m. sausio 2 d.)

Analizė	Kisqali plius letrozolas (%, 95 % PI)	Placebas plius letrozolas (%, 95 % PI)	p reikšmė ^c
Galutinės analizės duomenys	n = 334	n = 334	
Bendrasis atsako dažnis^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Klinikinės naudos dažnis^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pacientės, kurioms yra išmatuojama liga	n = 257	n = 245	
Bendrasis atsako dažnis^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Klinikinės naudos dažnis^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a BAD: Bendrasis atsako dažnis – pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas + dalinis atsakas, dalis. ^b KND: Klinikinės naudos dažnis – pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas + dalinis atsakas (+ stabili ligos eiga ar nevysiškas atsakas/ ≥ 24 savaites neprogresuojanti liga), dalis. ^c p reikšmė apskaičiuota atlikus vienkryptį <i>Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadratų</i> testą.			

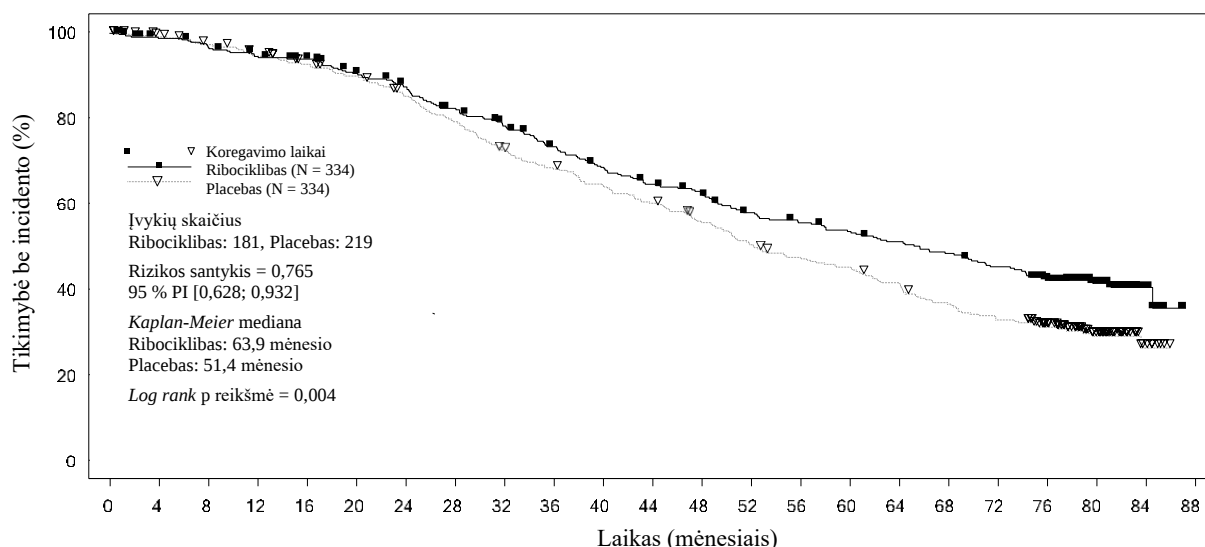
Galutinė BI analizė

Šios galutinės bendrosios populiacijos BI analizės rezultatai pateikti 11 lentelėje ir 3 pav.

11 lentelė. MONALEESA-2 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (BI) (2021 m. birželio 10 d.)

Bendrasis išgyvenamumas, bendrojoje tyrimo populiacijoje	Kisqali plius letrozolas N = 334	Placebas plius letrozolas N = 334
Atvejų skaičius - n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
BI mediana [mėn.] (95 % PI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Rizikos santykis ^a (95 %)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-reikšmė ^b	0,004	
BI rodiklis be atvejų, (%) (95 % PI)		
24 mėnesiai	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 mėnesių	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 mėnesiai	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
PI – pasikliautinis intervalas ^a Rizikos santykis apskaičiuotas pagal stratifikuotą Cox PH modelį ^b p reikšmė apskaičiuota atlikus vienkryptį stratifikuotą <i>log-rank</i> testą ($p < 0,0219$, patvirtintas didesnis teigiamas efektyvumas). Stratifikacija pagal metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą IRT		

3 pav. **MONALEESA-2 tyrimas – Kaplan-Meier kreivė, rodanti BI rodiklį bendrojoje populiacijoje (2021 m. birželio 10 d.)**



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius																		
Laikas (mėn.)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68
Ribociklibas	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135
Placebas	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104

Log-rank testas ir Cox PH modelis yra stratifikuoti pagal IRT metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą

Vienakrypčio stratifikuoto log-rank testo p reikšmė

Tyrimas CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali poveikis buvo tiriamas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, daugiacentrį, III fazės klinikinį tyrimą, į kurį buvo įtrauktos moterys prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu; pacientėms buvo nustatytas hormonų receptoriui teigiamas, HER2 neigiamas vietiškai išplitęs krūties vėžys ir joms tiriamojo vaistinio preparato buvo skiriama derinyje su NSAI arba tamoksifenu ir goserelinu, o poveikis buvo lyginamas su placebo derinio su NSAI arba tamoksifenu ir goserelinu poveikiu. MONALEESA-7 tyrime dalyvavusioms pacientėms anksčiau nebuvo skirta endokrininė terapija nuo vietiškai išplitusio krūties vėžio.

Į tyrimą buvo įtrauktos iš viso 672 pacientės, kurios atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstytos į grupes, ir joms buvo paskirta arba po 600 mg Kisqali bei NSAI ar tamoksifeno ir goserelino derinio (n = 335), arba placebo bei NSAI ar tamoksifeno ir goserelino derinio (n = 337), stratifikuojant pagal šiuos veiksniai: metastazių kepenyse ir (arba) plaučiuose nustatymą (TAIP [n = 344 (51,2 %)] lyginant su NE [n = 328 (48,8 %)]), anksčiau skirtą chemoterapiją nuo progresavusios ligos (TAIP [n = 120 (17,9 %)] lyginant su NE [n = 552 (82,1 %)] bei endokrininės terapijos derinio preparatą (NSAI ir goserelinas [n = 493 (73,4 %)] lyginant su tamoksifenu ir goserelinu [n = 179 (26,6 %)]). Demografiniai duomenys bei pradinės ligos ypatybės buvo panašūs ir palyginami tarp abiejų tiriamųjų grupių. Kisqali buvo skiriama per burną po 600 mg dozę per parą 21 dieną paeiliui, vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką, derinyje su NSAI (2,5 mg letrozolo ar 1 mg anastrozolo doze) arba tamoksifenu (po 20 mg) per burną kartą per parą 28 dienas bei goserelinu (po 3,6 mg) po oda kas 28 dienas, preparatų skiriant iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Tyrimo metu ar po ligos progresavimo pacientėms nebuvo leidžiama keisti gydymo ir jas pervesti iš placebo grupės į Kisqali vartojimo grupę. Taip pat nebuvo leidžiama keisti derinyje skiriamo endokrininės terapijos preparato.

Į šį tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 44 metai (svyravo nuo 25 metų iki 58 metų), o 27,7 % pacientų buvo jaunesnės kaip 40 metų. Dauguma į tyrimą įtrauktų pacientų buvo europidės (57,7 %), taip pat buvo azijiečių (29,5 %) ar juodaodžių (2,8 %), o beveik visų pacientų (99,0 %) funkcinė būklė pagal ECOG skalę tyrimo pradžioje buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Prieš įtraukiant į tyrimą iš šių 672 pacientų, 14 % jų anksčiau buvo skirta chemoterapija nuo metastazavusios ligos,

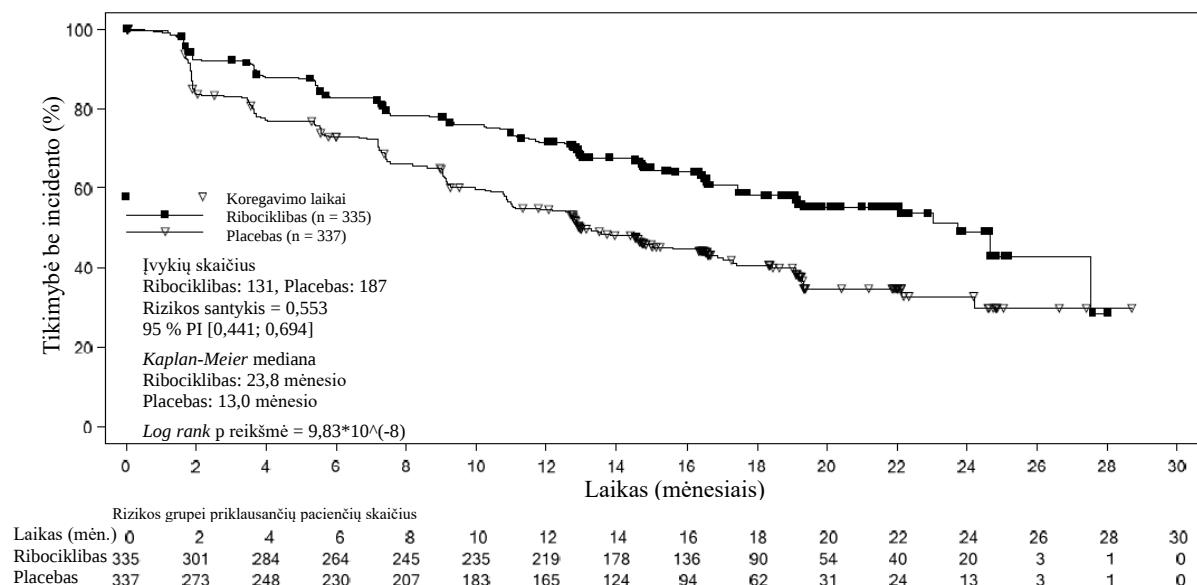
32,6 % pacienčių buvo skirta adjuvantinė chemoterapija, o 18,0 % – neoadjuvantinė chemoterapija; 39,6 % pacienčių buvo skirta adjuvantinė endokrininė terapija, o 0,7 % – neoadjuvantinė endokrininė terapija. E2301 tyrimo duomenimis, 40,2 % įtrauktų pacienčių buvo nustatyta *de novo* metastazavusi liga, 23,7 % pacienčių nustatytas ligos išplitimas tik į kaulus, o 56,7 % pacienčių nustatyta ligos metastazių vidaus organuose.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo pasiekta pagrindinės duomenų analizės metu, kuri atlikta surinkus duomenis apie 318 išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) atvejų pagal RECIST v1.1 kriterijus, atsižvelgiant į tyrėjų vertinimus visos populiacijos pacientams (visoms randomizuotoms pacientėms). Pagrindinius veiksmingumo rezultatus pagrindė ir IBLP rodmens analizės rezultatai, atsižvelgiant į koduoto nepriklausomo centralizuoto radiologinio įvertinimo duomenis. Pagrindinės IBLP rodmens analizės atlikimo metu pacienčių būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 19,2 mėnesio.

Bendrojoje tyrimo populiacijoje veiksmingumo analizės rezultatai rodo statistiškai reikšmingai geresnį IBLP rodiklį pacientėms, kurioms buvo skirta Kisqali ir NSAI/tamoksifeno bei goserelino derinio, lyginant su vartojusiomis placebo ir NSAI/tamoksifeno bei goserelino derinio (rizikos santykis lygus 0,553, 95 % PI: 0,441; 0,694; vienkrypčio stratifikuoto *log-rank* testo *p* reikšmė lygi $9,83 \times 10^{-8}$), bei kliniškai reikšmingą gydomąjį poveikį. IBLP rodmens mediana buvo 23,8 mėnesio (95 % PI: 19,2; NĮ) Kisqali ir NSAI/tamoksifeno bei goserelino derinio vartojusioms pacientėms ir 13,0 mėnesio (95 % PI: 11,0; 16,4) vartojusiosioms placebo ir NSAI/tamoksifeno bei goserelino derinio.

IBLP rodmens pasiskirstymas apibendrintas 4 pav. pavaizduojant IBLP *Kaplan-Meier* kreives.

4 pav. MONALEESA-7 tyrimas – *Kaplan-Meier* kreivė, rodanti tyrėjų įvertintą IBLP rodiklį bendrojoje populiacijoje



IBLP rodmens analizės rezultatai, gauti atsižvelgiant į koduoto nepriklausomo centralizuoto radiologinio įvertinimo duomenis atsitiktine tvarka atrinktame pacienčių pogrupyje, kuris sudarė maždaug 40 % randomizuotų pacienčių, pagrindė pagrindinės veiksmingumo analizės rezultatus, gautus atsižvelgiant į tyrėjų vertinimus (rizikos santykis lygus 0,427; 95 % PI: 0,288; 0,633).

IBLP rodmens pagrindinės analizės metu bendrojo išgyvenamumo duomenys dar nebuvo patikimi, kadangi buvo nustatyta tik 89 mirčių atvejai (13 %) (RS 0,916 [95 % PI: 0,601; 1,396]).

Bendrojo atsako dažnio (BAD) rodmuo, atsižvelgiant į tyrėjo vertinimą pagal RECIST v1.1 kriterijus, buvo didesnis Kisqali vartojusiųjų grupėje (40,9 %; 95 % PI: 35,6; 46,2) lyginant su placebo grupe (29,7 %; 95 % PI: 24,8; 34,6, *p* = 0,00098). Nustatytas klinikinės naudos dažnis (KND) buvo didesnis

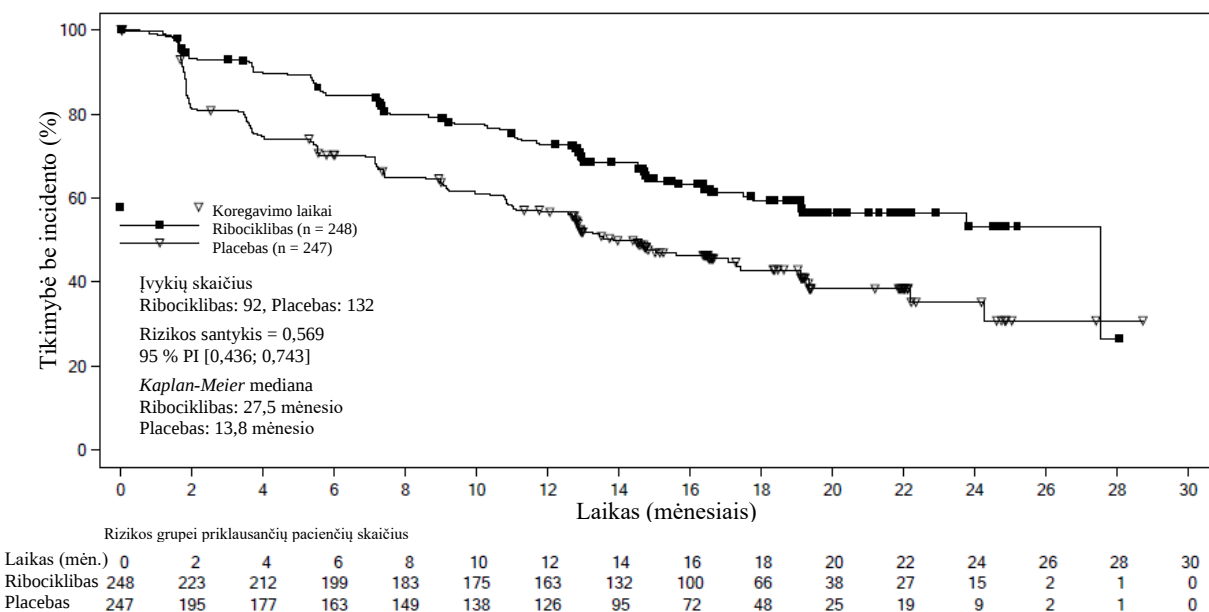
Kisqali vartojusiųjų grupėje (79,1 %; 95 % PI: 74,8; 83,5) lyginant su placebo grupe (69,7 %; 95 % PI: 64,8; 74,6, $p = 0,002$).

Atlikus iš anksto apibrėžto pacienčių pogrupio analizę buvo nustatyta, kad 495 pacientėms, kurioms buvo skirta Kisqali arba placebo derinyje su NSAI ir goserelinu, IBLP rodmens mediana buvo 27,5 mėnesio (95 % PI: 19,1; NĮ) Kisqali ir NSAI derinio vartojusiųjų pogrupyje bei 13,8 mėnesio (95 % PI: 12,6; 17,4) vartojusiosioms placebo ir NSAI derinio [RS: 0,569; 95 % PI: 0,436; 0,743]. Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 12 lentelėje, o IBLP rodmens *Kaplan-Meier* kreivės pavaizduotos 5 pav.

12 lentelė. MONALEESA-7 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (IBLP) pacientėms, kurioms buvo skiriama NSAI

	Kisqali ir NSAI bei goserelinas n = 248	Placebas ir NSAI bei goserelinas n = 247
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^a		
IBLP mediana [mėn.] (95 % PI)	27,5 (19,1; NĮ)	13,8 (12,6; 17,4)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,569 (0,436; 0,743)	
PI – pasikliautinis intervalas; n – pacientų skaičius; NĮ – neįvertinamas.		
^a IBLP rodmuo, atsižvelgiant į tyrimo radiologinį įvertinimą.		

5 pav. MONALEESA-7 tyrimas – *Kaplan-Meier* kreivė, rodanti tyrėjų įvertintą IBLP rodiklį pacientėms, kurioms buvo skiriama NSAI



Veiksmingumo rezultatai pagal bendrojo atsako dažnio (BAD) ir klinikinės naudos dažnio (KND) rodmenis, nustatytus atsižvelgiant į tyrėjų vertinimą pagal RECIST v1.1 kriterijus, pateikiami 13 lentelėje.

13 lentelė. MONALEESA-7 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (BAD, KND), remiantis tyrėjų įvertinimu pacientėms, kurioms buvo skiriama NSAI

Analizė	Kisqali ir NSAI bei goserelinas (%, 95 % PI)	Placebas ir NSAI bei goserelinas (%, 95 % PI)
Galutinės analizės duomenys	n = 248	n = 247
Bendrasis atsako dažnis (BAD)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Klinikinės naudos dažnis (KND)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Pacientės, kurioms yra išmatuojama liga	n = 192	n = 199
Bendrasis atsako dažnis^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Klinikinės naudos dažnis^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a BAD: pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas + dalinis atsakas, dalis. ^b KND: pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas + dalinis atsakas + (stabili ligos eiga ar nevishiškas atsakas/ ≥ 24 savaites neprogresuojanti liga), dalis.		

Gauti rezultatai Kisqali ir NSAI derinį vartojusiųjų pogrupyje buvo panašūs visuose pacienčių pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, rasę, anksčiau skirtą adjuvantinę ar neoadjuvantinę chemoterapiją arba hormonų terapiją, ligos metastazavimą į kepenis ir (arba) plaučius bei tik į kaulus metastazavusią ligą.

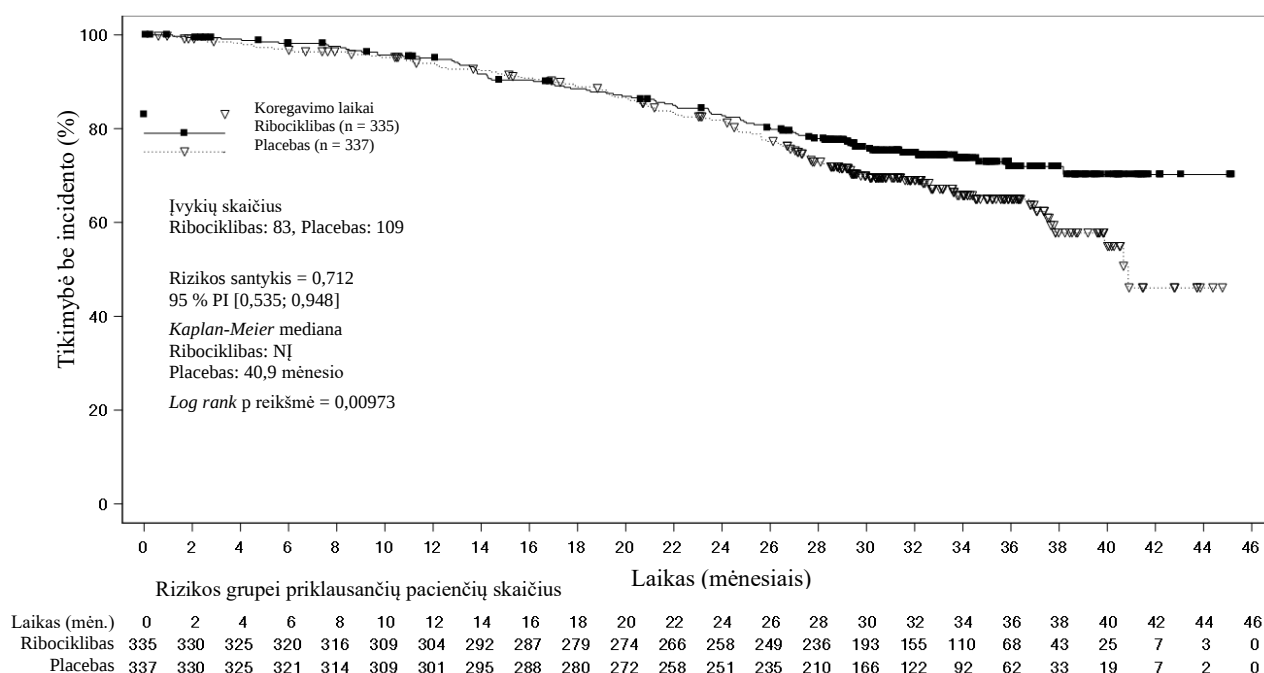
Atnaujintų bendrojo išgyvenamumo duomenų analizė (atlikta 2018 m. lapkričio 30 d.) pateikta 14 lentelėje bei 6 ir 7 pav.

Antros BI analizės tyrimo pagrindiniai antriniai vertinamosios baigties rezultatai rodo statistiškai geresnį BI rodiklį.

14 lentelė. MONALEESA-7 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (BI) (2018 m. lapkričio 30 d.)

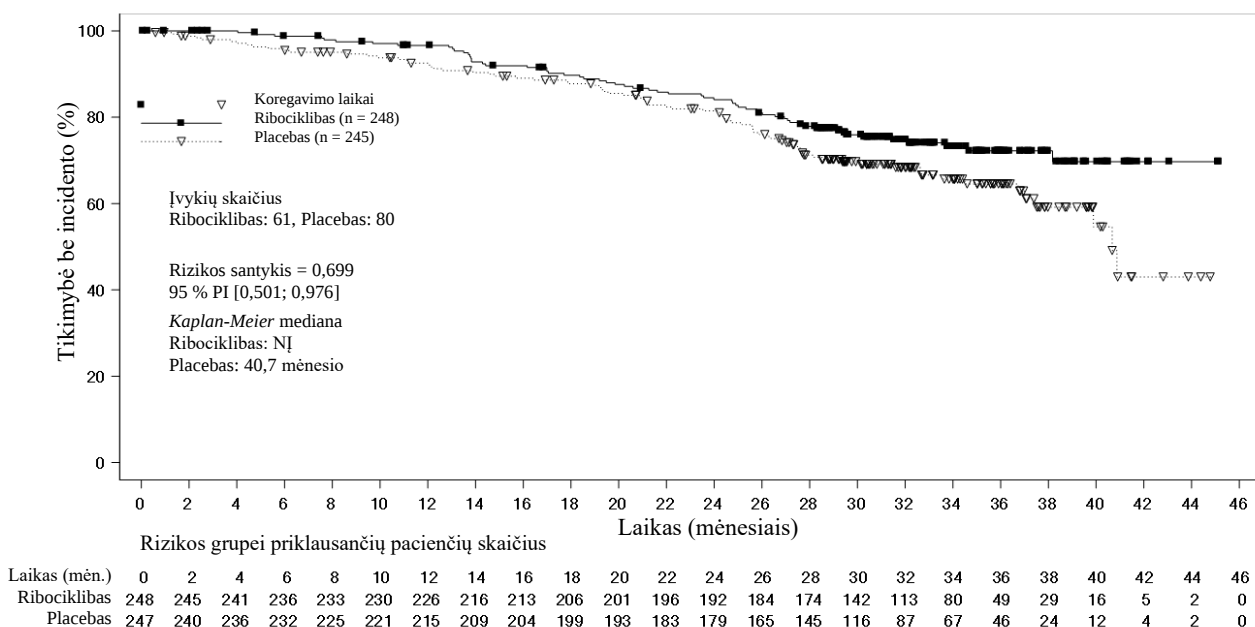
	Atnaujinta analizė	
Bendrasis išgyvenamumas, bendrojoje tyrimo populiacijoje	Kisqali 600 mg n = 335	Placebas n = 337
Atvejų skaičius – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
BI mediana [mėn.] (95 % PI)	NĮ (NĮ; NĮ)	40,9 (37,8; NĮ)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p reikšmė ^a	0,00973	
Bendrasis išgyvenamumas, NSAI pogrupyje	Kisqali 600 mg n = 248	Placebas n = 247
Atvejų skaičius – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
BI mediana [mėn.] (95 % PI)	NĮ (NĮ; NĮ)	40,7 (37,4; NĮ)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,699 (0,501; 0,976)	
PI – pasikliautinis intervalas; NĮ – neįvertinamas; n – pacienčių skaičius;		
^a p reikšmė apskaičiuota atlikus vienakryptį stratifikuotą <i>log-rank</i> testą, stratifikuojant pagal metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą, ankstesnės išplėstinės ligos chemoterapiją ir anksčiau skirtą endokrininę terapiją IRT (interaktyvi reagavimo technologija).		

6 pav. MONALEESA-7 tyrimas – Kaplan-Meier kreivė, rodanti galutinę BI analizę (2018 m. lapkričio 30 d.)



Log-rank testas ir Cox modelis yra stratifikuoti pagal metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą, ankstesnės išplėstinės ligos chemoterapiją ir anksčiau skirtą endokrininę terapiją IRT.

7 pav. MONALEESA-7 tyrimas – Kaplan-Meier kreivė rodanti galutinę BI analizę pacientėms, kurioms buvo skiriama NSAI (2018 m. lapkričio 30 d.)



Rizikos santykis pagrįstas neratifikuotu Cox modeliu.

Be to, skiriant tolesnį gydymą, progresavimo ar mirties (IBLP2) tikimybė pacientėms, kurios klinikinio tyrimo metu buvo gydytos ribociklibu, buvo mažesnė, palyginti su placebo grupės pacientėmis, o RS bendroje tyrimo populiacijoje buvo 0,692 (95 % PI: 0,548; 0,875). IBLP2 trukmė buvo 32,3 mėnesio (95 % CI: 27,6; 38,3) placebo grupėje, o ribociklibo grupėje nebuvo pasiekta (95 % PI: 39,4; NĮ). Panašūs rezultatai buvo gauti NSAI pogrupyje, kur RS buvo 0,660 (95 % PI: 0,503; 0,868), o IBLP2 trukmė 32,3 mėnesio (95 % PI: 26,9; 38,3) placebo grupėje, lyginant su nepasiekta (95 % PI: 39,4; NĮ) ribociklibo grupėje.

Tyrimas CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali poveikis buvo tiriamas atlikus 2:1 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, daugiacentrį, III fazės klinikinį tyrimą, į kurį buvo įtrauktos 726 moterys po menopauzės; šioms pacientėms buvo nustatytas hormonų receptoriui teigiamas, HER2 neigiamas vietiškai išplitęs krūties vėžys, ir joms anksčiau nebuvo skirta jokia endokrininė terapija arba buvo skirta tik viena endokrininės terapijos eilė. Šio klinikinio tyrimo metu Kisqali buvo skiriama derinyje su fulvestrantu bei poveikis buvo lyginamas su vien fulvestranto poveikiu.

Į šį tyrimą įtrauktų pacienčių amžiaus mediana buvo 63 metai (svyravo nuo 31 metų iki 89 metų). 46,7 % pacienčių buvo 65 metų ar vyresnės, įskaitant 13,8 % pacienčių, kurios buvo 75 metų ar vyresnės. Į tyrimą įtrauktos pacientės buvo europidės (85,3 %), azijietės (8,7 %) arba juodaodės (0,7 %), o beveik visų pacienčių (99,7 %) funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Į šį tyrimą įtrauktoms pacientėms tiriamojo vaistinio preparato buvo skiriama kaip pirmosios ar antrosios eilės gydymas (19,1 % įtrauktų pacienčių buvo nustatyta *de novo* metastazavusi liga). Prieš įtraukiant į tyrimą 42,7 % pacienčių buvo skirta adjuvantinė chemoterapija, o 13,1 % – neoadjuvantinė chemoterapija, tuo tarpu 58,5 % pacienčių buvo skirta adjuvantinė endokrininė terapija, o 1,4 % – neoadjuvantinė endokrininė terapija; be to, 21 % pacienčių anksčiau buvo skirta endokrininė terapija dėl vietiškai išplitusio krūties vėžio. F2301 tyrimo duomenimis, 21,2 % pacienčių nustatytas ligos išplitimas tik į kaulus, o 60,5 % pacienčių nustatyta ligos metastazių vidaus organuose.

Pagrindinė analizė

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo pasiekta pagrindinės duomenų analizės metu, kuri atlikta surinkus duomenis apie 361 išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) atvejį pagal RECIST v1.1 kriterijus, atsižvelgiant į tyrėjų vertinimus visos populiacijos pacientėms (visoms randomizuotoms pacientėms 2017 m. lapkričio 3 d.). Pagrindinės IBLP rodmenų analizės atlikimo metu pacienčių būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 20,4 mėnesio.

Bendrojoje tyrimo populiacijoje pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties rezultatai rodo statistiškai reikšmingai geresnį IBLP rodiklį pacientėms, kurioms buvo skirta Kisqali ir fulvestranto derinio, lyginant su vartojusiomis placebo ir fulvestranto derinio (rizikos santykis lygus 0,593, 95 % PI: 0,480; 0,732, vienakrypčio stratifikuoto *log-rank* testo *p* reikšmė lygi $4,1 \times 10^{-7}$), bei apskaičiuotą 41 % sumažėjusią ligos progresavimo ar mirtingumo santykinę riziką Kisqali ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje.

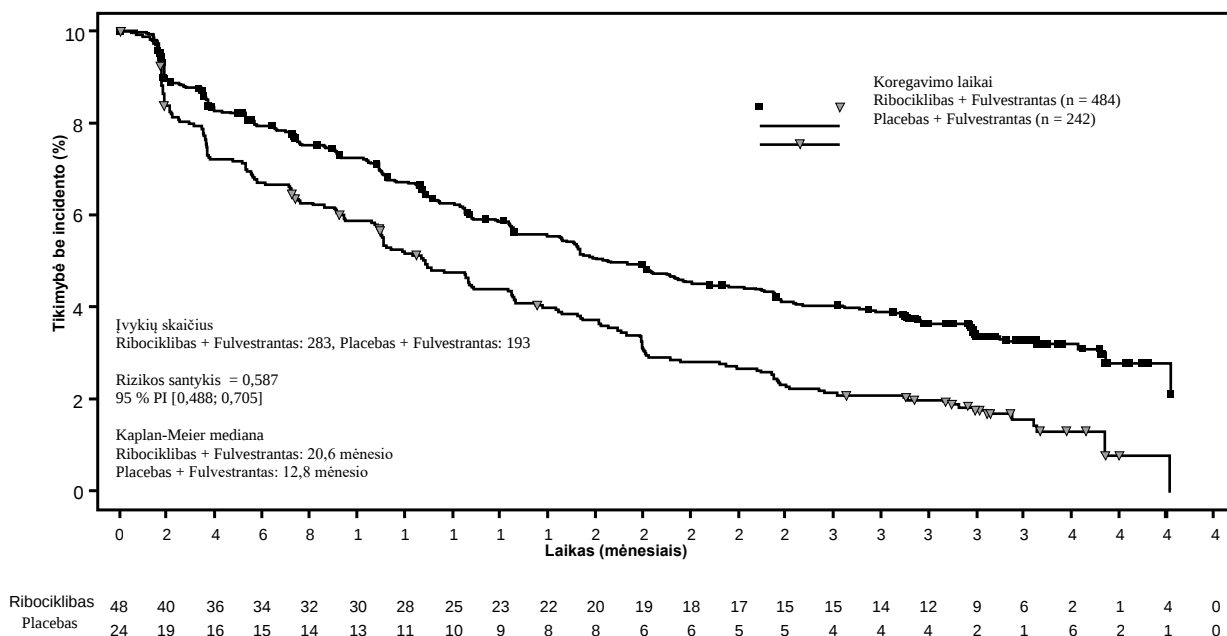
Pagrindinius veiksmingumo rezultatus pagrindė centrinis auditas, kuris sudarė maždaug 40 % pacienčių, atsižvelgiant į koduoto nepriklausomo centralizuoto radiologinio įvertinimo duomenis (rizikos santykis lygus 0,492, 95 % PI: 0,345; 0,703).

Antrosios BI tarpinės analizės metu buvo atliktas aprašomasis IBLP atnaujinimas, o atnaujinti IBLP rezultatai buvo atlikti atsižvelgiant į visą populiaciją ir pogrupius ir remiantis ankstesne endokrinine terapija apibendrinta 15 lentelėje ir *Kaplan-Meier* kreivės pavaizduotos 8 pav.

15 lentelė. MONALEESA-3 (F2301) tyrimas – atnaujinti (IBLP) rezultatai, remiantis tyrėjų įvertinimu (2019 m. birželio 3 d.)

	Kisquali ir fulvestrantas n = 484	Placebas ir fulvestrantas n = 242
Išgyvenamumas be ligos progresavimo bendrojoje tyrimo populiacijoje		
Atvejų skaičius - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
IBLP mediana [mėn.] (95 % PI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Pirmos eilės nustatymo pogrupis^a	Kisquali ir fulvestrantas n = 237	Placebas ir fulvestrantas n = 128
Atvejų skaičius – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
IBLP mediana [mėn.] (95 % PI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Antros eilės nustatymas arba ankstyvo atkryčio pogrupis ^b	Kisquali ir fulvestrantas n = 237	Placebas ir fulvestrantas n = 109
Atvejų skaičius – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
IBLP mediana [mėn.] (95 % PI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,571 (0,443; 0,737)	
PI – pasikliautinis intervalas		
^a pacientėms, sergančioms <u>vietišškai išplitusiu</u> krūties vėžiu, kurioms prieš tai nebuvo skirta endokrininė terapija, ir pacientėms, kurioms liga atsinaujino po 12 mėnesių (neo) adjuvantinės endokrininės chemoterapijos pabaigos.		
^b pacientės, kurioms liga atsinaujino adjuvantinio gydymo metu arba per 12 mėnesių nuo (neo) endokrininės chemoterapijos pabaigos, ir pacientės, kurioms buvo progresavimas po išplitusiai ligai taikytos vienos eilės endokrininės terapijos.		

8 pav. MONALEESA-3 (F2301) tyrimas – Kaplan-Meier kreivė, rodanti tyrėjų įvertintą IBLP rodiklį (FAS) (2019 m. birželio 3 d.)



Veiksmingumo rezultatai pagal bendrojo atsako dažnio (BAD) ir klinikinės naudos dažnio (KND) rodmenis, nustatytus atsižvelgiant į tyrėjų vertinimą pagal RECIST v1.1 kriterijus, pateikiami 16 lentelėje.

16 lentelė. MONALEESA-3 tyrimas – veiksmingumo rezultatai (BAD, KND), remiantis tyrėjų įvertinimu (2017 m. lapkričio 3 d.)

Analizė	Kisqali ir fulvestrantas (%, 95 % PI)	Placebas ir fulvestrantas (%, 95 % PI)
Galutinės analizės duomenys	n = 484	n = 242
Bendrasis atsako dažnis (BAD)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Klinikinės naudos dažnis (KND)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Pacientės, kurioms yra išmatuojama liga	n = 379	n = 181
Bendrasis atsako dažnis^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Klinikinės naudos dažnis^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
^a BAD: pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas + dalinis atsakas, dalis.		
^b KND: pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas + dalinis atsakas + (stabili ligos eiga ar nevisiškas atsakas/ ≥ 24 savaitės neprogresuojanti liga), dalis.		

Išanalizavus iš anksto apibrėžtus Kisqali ir fulvestranto vartojusių pacienčių pogrupius, nustatytas panašus palankus poveikis (vertinant rizikos santykius) skirtinguose pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, anksčiau skirtą gydymą (dėl ankstyvosios ligos ar progresavusios ligos), anksčiau skirtą adjuvantinę ar neoadjuvantinę chemoterapiją arba hormonų terapiją, ligos metastazavimą į kepenis ir (arba) plaučius bei tik į kaulus metastazavusią ligą.

BI rodiklio analizė

Antros BI analizėje tyrimas atitiko savo antraeilę vertinamąją baigtį, parodant statistiškai reikšmingą BI pagerėjimą.

Šios galutinės bendrosios populiacijos BI ir pogrupių analizės rezultatai pateikti 17 lentelėje ir 9 pav.

17 lentelė. MONALEESA-3 (F2301) - efektyvumo rezultatai (BI) (2019 m. birželio 3 d.)

	Kisqali ir fulvestrantas	Placebas ir fulvestrantas
Bendroji tyrimo populiacija	n = 484	n = 242
Atvejų skaičius - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
BI mediana [mėn.] (95 % PI)	NĮ, (NĮ; NĮ)	40 (37; NĮ)
Rizikos santykis (95 % PI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p reikšmė ^b	0,00455	
Pirmos eilės nustatymo pogrupis	n = 237	n = 128
Atvejų skaičius - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Antros eilės nustatymas arba ankstyvo atkryčio pogrupis	n = 237	n = 109
Atvejų skaičius - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

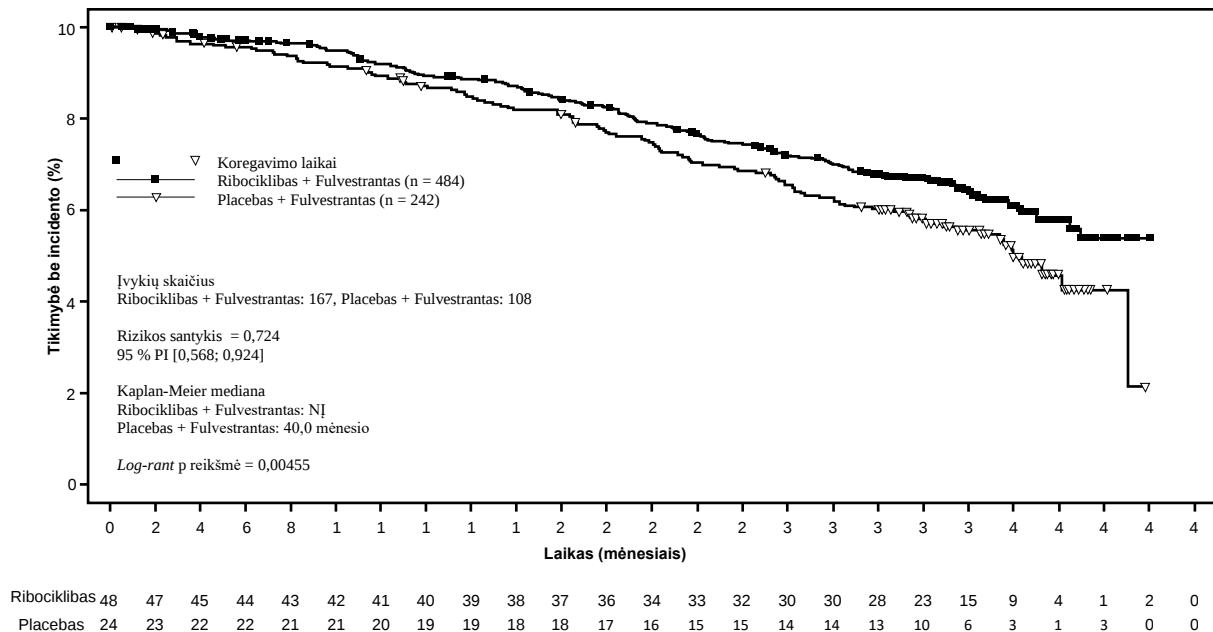
NĮ = neįvertinamas

^a Rizikos santykis pagrįstas ratifikuotu Cox PH modeliu pagal metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą, pirminę endokrininę terapiją.

^b P reikšmė apskaičiuota atlikus vienakryptį stratifikuotą *log-rank* testą, stratifikuojant pagal metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą, ankstesnės išplėstinės ligos chemoterapijos skirtą IRT. P reikšmė yra vienakryptė ir lyginama su nustatytu „Lan-DeMets“ (O’Brien-Fleming) slenksčiu 0,01129 alfa išleidimo funkcija, kai bendras reikšmingumo rodiklis yra 0,025.

^c Rizikos santykis pagrįstas neratifikuotu Cox PH modeliu.

9 pav. **MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier kreivė, rodanti BI (galutinės analizės duomenys [FAS]) (2019 m. birželio 3 d.)**



Log-rank testas ir Cox modelis yra stratifikuoti pagal metastazių plaučiuose ir (arba) kepenyse nustatymą, ankstesnės išplėstinės ligos chemoterapiją ir anksčiau skirtą endokrininę terapiją IRT.

Laikas iki progresavimo skiriant tolesnį gydymą ar mirties (IBLP2) pacientėms, kurios vartojo Kisqali buvo ilgesnis, lyginant su placebo grupės pacientėmis (RS: 0,670 [95 % PI: 0,542; 0,830]) visoje tyrimo populiacijoje. IBLP2 trukmė buvo 39,8 mėnesio (95 % PI: 32,5; NĮ) Kisqali vartojančiųjų grupėje ir 29,4 mėnesio (95 % PI: 24,1; 33,1) placebo grupėje.

Senyvi pacientai

Iš visų pacienčių, kurioms buvo paskirtas Kisqali MONALEESA-2 ir MONALEESA-3 tyrimų metu, buvo ≥ 65 metų ir ≥ 75 metų amžiaus (žr. 5.1 skyrių). Kisqali saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp šių pacienčių ir jaunesnių pacienčių iš esmės nebuvo nustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Trijų pagrindiamųjų tyrimų (MONALEESA-2, MONALEESA-3 ir MONALEESA-7) metu ribociklibo buvo skiriama 510 pacienčių (53,8 %), kurių inkstų funkcija buvo normali, 341 pacientei (36 %), kurioms buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 97 pacientėms (10,2 %), kurioms buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Į tyrimus nebuvo įtraukta nė vienos pacientės, kuriai buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. IBLP rodmenys rezultatai pacientėms, kurioms buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurioms buvo skiriama pradinė 600 mg ribociklibo dozė, buvo panašūs, lyginant su pacientėmis, kurių inkstų funkcija buvo normali. Saugumo savybių pobūdis iš esmės buvo panašus visose pagal inkstų funkciją sudarytose tiriamųjų kohortose (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Kisqali tyrimų su visais krūties vėžiu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ribociklibo farmakokinetinės savybės buvo ištirtos vietiškai išplitusiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams per burną paskyrus nuo 50 mg iki 1 200 mg preparato paros dozės. Sveikiems tiriamiesiems asmenims per burną buvo skiriamos vienkartinės dozės nuo 400 mg iki 600 mg arba kartotinės 400 mg paros dozės (8 dienas).

Absorbcija

Sveikų asmenų absoliutus biologinis ribociklibo prieinamumo geometrinis vidurkis po vienkartinės 600 mg dozės buvo 65,8 %.

Laikas iki pasiekiant $C_{\max}$ ($T_{\max}$) po geriamojo ribociklibo vartojimo buvo tarp 1 valandos ir 4 valandų. Tiriant ribociklibo dozių intervalą (50-1 200 mg) nustatytas nedaug nuo dozės priklausomą ekspoziciją ($C_{\max}$ ir AUC) viršijantis farmakokinetikos pobūdis. Skiriant kartotines preparato dozės kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija paprastai buvo pasiekama po 8 dienų, o ribociklibo kaupimosi organizme geometrinio akumuliacijos vidurkio santykis buvo 2,51 (svyravo nuo 0,97 iki 6,40).

Maisto įtaka

Per burną paskyrus vienkartinę 600 mg ribociklibo plėvele dengtų tablečių dozę kartu su daug riebalų turinčiu labai kaloringu maistu, įtakos ribociklibo absorbcijos greičiui ir mastui nenustatyta, lyginant su absorbcijos rodikliais, stebėtais vaistinio preparato skiriant nevalgius.

Pasiskirstymas

Ribociklibo jungimosi prie žmogaus plazmos baltymų rodiklis *in vitro* buvo maždaug 70 % ir jis nepriklausė nuo preparato koncentracijos (10-10 000 ng/ml ribose). Ribociklibas vienodai pasiskirstė tarp eritrocitų ir plazmos, o *in vivo* pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykio vidurkis buvo 1,04. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize nustatyta, kad tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) buvo 1 090 l.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ribociklibas yra pašalinamas daugiausia vykstant metabolizmui kepenyse, daugiausia dalyvaujant CYP3A4 fermentui žmogaus organizme. Per burną paskyrus vienkartinę 600 mg [^{14}C] ribociklibo dozę žmonėms, pirminiame ribociklibo metabolizmo etape vyksta oksidacijos (dealkilinimo, C- ir (arba) N-oksigenacijos, oksidacijos (-2H)) procesai ir šių procesų deriniai. Po ribociklibo I metabolizmo fazės susidariusių metabolitų konjugavimas II fazėje vyksta dalyvaujant N-acetilnimo, susijungimo su sulfatais, konjugacijos su cisteinu, glikozilinimo ir gliukuronidinimo procesams. Pavartojus vaistinio preparato, ribociklibas buvo pagrindinė plazmoje cirkuliuojanti medžiaga. Svarbiausieji sisteminėje kraujotakoje nustatyti metabolitai yra metabolitas M13 (CCI284, susidaręs vykstant N-hidroksilinimui), metabolitas M4 (LEQ803, susidaręs vykstant N-demetilnimo) ir metabolitas M1 (antrinis gliukuronidas). Klinikinis ribociklibo poveikis (farmakologinis ir saugumo prasme) pirmiausia pasireiškia dėl pirminės vaistinės medžiagos, o sisteminėje kraujotakoje nustatomų metabolitų poveikis yra nežymus.

Ribociklibas yra ekstensyviai metabolizuojamas, o išmatose ir šlapime nepakitusio vaistinio preparato buvo nustatyta atitinkamai 17,3 % ir 12,1 % suvartotos dozės. LEQ803 metabolitas buvo reikšmingas išskyrose aptinkamas metabolitas, kuris išmatose ir šlapime sudarė atitinkamai maždaug 13,9 % ir 3,74 % suvartotos dozės. Tiek išmatose, tiek šlapime buvo nustatyta nemažai kitų metabolitų, tačiau jų kiekiai buvo nedideli ($\leq 2,78$ % suvartotos dozės).

Eliminacija

Vietiškai išplitusiu vėžiu sergančioms pacientėms skiriant po 600 mg vaistinio preparato dozę ir nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai nustatyta, kad geometrinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikotarpio vidurkis (atsižvelgiant į akumuliacijos santykį) buvo 32,0 valandos (variacijos koeficientas

[angl. CV] 63 %), o geometrinis geriamojo preparato menamojo klirenso vidurkis (CL/F) buvo 25,5 l/val. (CV 66 %). Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize tikėtina, kad ribociklibo ekspozicija ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams bus šiek tiek mažesnė nei nustatytoji vietškai išplitusiu krūties vėžiu sirgusioms pacientėms, skiriant tokią pat dozę. Tyrimų su sveikais tiriamaisiais asmenimis metu skiriant 600 mg vaistinio preparato dozę buvo nustatyta, jog ribociklibo geometrinis menamos terminalinės pusinės eliminacijos iš plazmos laikotarpio ($T_{1/2}$) vidurkis svyravo nuo 29,7 valandos iki 54,7 valandos, o ribociklibo geometrinis CL/F vidurkis svyravo nuo 39,9 l/val. iki 77,5 l/val.

Ribociklibas ir jo metabolitai daugiausia pašalinami su išmatomis, tik nedidelė jų dalis šalinama pro inkstus. 6 sveikiems vyriškosios lyties tiriamiesiems asmenims per burną paskyrus vienkartinę [^{14}C] ribociklibo dozę buvo nustatyta, kad 91,7 % bendrosios suvartotos radioaktyviu izotopu žymėtos dozės pasišalino per 22 dienas; pagrindinis šalinimas vyko su išmatomis (69,1 %), o tik 22,6 % suvartotos dozės radioaktyvumo buvo nustatoma šlapime.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tiriant tiek vienkartinai, tiek kartotinai paskirtų ribociklibo dozių intervalą (50-1 200 mg) nustatytas nedaug nuo dozės priklausomą ekspoziciją ($C_{\max}$ ir AUC) viršijantis farmakokinetikos pobūdis. Šios analizės duomenys yra riboti dėl nedidelio daugelio dozių kohortų imties dydžio, nes daugiausia duomenų turima iš 600 mg dozę vartojusių kohortos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos įtaka ribociklibo farmakokinetikai buvo vertinama atliekant inkstų funkcijos sutrikimo tyrimą, kuriame dalyvavo 14 sveikų tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali (absoliutus glomerulų filtracijos greitis [aGFG] ≥ 90 ml/min.), 8 tiriamieji, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min.), 6 tiriamieji, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min.), 7 tiriamieji, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 15 iki < 30 ml/min.) ir 3 tiriamieji, kuriems buvo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (aGFG < 15 ml/min.) ir kurie vartojo vieną 400 mg ribociklibo dozę.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, AUC_{inf} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto, 1,9 karto ir 2,7 karto, o $C_{\max}$ rodmuo padidėjo atitinkamai 1,8 karto, 1,8 karto ir 2,3 karto, lyginant su ekspozicija, nustatyta tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali. Kadangi į ribociklibo veiksmingumo ir saugumo tyrimus buvo įtraukta didelė dalis pacientų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.1 skyrių), inkstų funkcijos sutrikimo tyrimo metu gauti duomenys tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, taip pat buvo palyginti su apibendrintais duomenimis tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali ar kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, AUC_{inf} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 2,2 karto, o $C_{\max}$ rodmuo padidėjo atitinkamai 1,5 karto ir 1,9 karto, lyginant su apibendrintais duomenimis tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali ar kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Ekspozicijos skirtumas tiriamiesiems, kuriems buvo GSIL, nebuvo apskaičiuotas dėl nedidelio tokių tiriamųjų skaičiaus, tačiau rezultatai rodo panašų ar šiek tiek didesnį ribociklibo ekspozicijos padidėjimą, lyginant su tiriamaisiais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Inkstų funkcijos įtaka ribociklibo farmakokinetikai taip pat buvo vertinama vietškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, įtrauktoms į veiksmingumo ir saugumo tyrimus, kai pacientėms buvo skiriama pradinė 600 mg vaistinio preparato dozė (žr. 5.1 skyrių). Atlikus vietškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergančių pacienčių tyrimų, kai per burną buvo skiriamos vienkartinė ar kartotinė 600 mg ribociklibo dozės, metu gautų farmakokinetikos duomenų pogrupių analizę nustatyta, kad ribociklibo AUC_{inf} ir $C_{\max}$ rodmenys pacientėms, kurioms buvo lengvas ($n = 57$) ar vidutinio sunkumo ($n = 14$) inkstų funkcijos sutrikimas, buvo panašūs į

AUC_{inf} ir C_{max} rodmenis, nustatytus pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali (n = 86), o tai rodo, kad lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio ribociklibo ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis farmakokinetikos tyrimo su vėžiu nesergančiais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenimis nustatyta, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos ribociklibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių). Nustatyta, kad ribociklibo ekspozicijos rodiklių vidurkis mažiau kaip 2 kartus padidėjo tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo (geometrinis vidurkių santykis [GVS]: 1,44 C_{max} rodikliui; 1,28 AUC_{inf} rodikliui) arba sunkus (GVS: 1,32 C_{max} rodikliui; 1,29 AUC_{inf} rodikliui) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, į kurią buvo įtraukti 160 vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusių pacienčių, kurių kepenų funkcija buvo normali, ir 47 pacienčių, kurioms buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, duomenys, nustatyta, jog lengvas kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos ribociklibo ekspozicijai, ir tai pagrindė specifinio tyrimo, vertinusio kepenų funkcijos sutrikimo įtaką, rezultatus. Ribociklibo vartojimas krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas.

Amžiaus, kūno svorio, lyties ir rasės įtaka

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, jog amžius, kūno svoris ar lytis neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei ribociklibo ekspozicijai, kad reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę. Duomenys apie farmakokinetikos rodiklių skirtumus įvairių rasių pacientėms yra pernelyg riboti, kad būtų galima daryti išvadas.

In vitro sąveikos duomenys

Ribociklibo poveikis citochromo P450 fermentams

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, kai susidaro kliniškai reikšmingos koncentracijos, ribociklibas yra grįžamojo poveikio CYP1A2, CYP2E1 ir CYP3A4/5 inhibitorius ir nuo laiko priklausomas CYP3A4/5 inhibitorius. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ribociklibas kliniškai reikšmingomis koncentracijomis negali slopinti CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 fermentų aktyvumo. Ribociklibui nebūdingas nuo laiko priklausomas CYP1A2, CYP2C9 ir CYP2D6 slopinimas.

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad Kisqali negali indukuoti UGT fermentų ar CYP fermentų CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 per PXR mechanizmą. Todėl nesitikima, kad Kisqali vartojimas darytų įtaką šių fermentų substratams. *In vitro* duomenų nepakanka atmesti ribociklibo galimybę indukuoti CYP2B6 per CAR.

Nešiklių poveikis ribociklibui

Ribociklibas yra P-gp substratas *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, bet remiantis masės balanso duomenimis, nesitikima, arba mažai tikėtina, kad P-gp ar BCRP slopinimas darytų įtaką terapinėmis dozėmis vartojamo ribociklibo ekspozicijai. Ribociklibas nėra kepenų įsisavinimo nešiklių OATP1B1, OATP1B3 ar OCT substratas -1 *in vitro*.

Ribociklibo poveikis nešikliams

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ribociklibas slopino vaistinių preparatų nešiklių P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 ir BSEP. Ribociklibas neslopino OAT1, OAT3 ar MRP2 susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms *in vitro*.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo duomenys

In vivo su šunimis atliktų poveikio širdžiai tyrimų duomenys rodo, kad preparatui būdingas su doze ir koncentracija susijęs QTc intervalo pailgėjimas susidarant tokioms ekspozicijoms, kurios, tikėtina, bus pasiekiamos ir pacientams skiriant rekomenduojamą 600 mg dozę. Taip pat nustatyta, kad susidarant didesnėms ekspozicijoms (maždaug 5 kartus viršijančioms tikėtiną klinikinę C_{max} rodiklį) vaistinis preparatas gali sukelti priešlaikinio skilvelių susitraukimo atvejų.

Toksinis kartotinių dozių poveikis

Toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimų (kai taikyta tokia schema: vaistinio preparato buvo skiriama 3 savaitės ir daroma 1 savaitės trukmės pertrauka) duomenimis, vaistinio preparato skiriant iki 27 savaičių trukmės laikotarpiu žiurkėms ir iki 39 savaičių trukmės laikotarpiu šunims nustatytas toksinis poveikis kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai (proliferacinių pokyčių, cholestazės atvejų, smėlio pobūdžio tulžies pūslės akmenų ir sutirštėjusios tulžies atvejų), kaip pagrindiniams toksinio ribociklibo poveikio organams taikiniams. Toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimų metu nustatyta, kad su farmakologiniu ribociklibo poveikiu susiję organai taikiniai buvo kaulų čiulpai (nustatyta sumažėjusio ląstelių skaičiaus atvejų), limfinė sistema (limfinio audinio sumažėjimo atvejai), žarnų gleivinė (jos atrofijos atvejai), oda (jos atrofijos atvejai), kaulai (sumažėjęs kaulinio audinio formavimasis), inkstai (inkstų kanalėlių epitelinių ląstelių degeneracijos ir regeneracijos atvejai) bei sėklidės (jų atrofijos atvejai). Nustatyta atrofinių sėklidžių pokyčių atsistatymo tendencija, o visi kiti pokyčiai buvo visiškai grįžtami po 4 savaičių trukmės laikotarpio neskiriant vaistinio preparato. Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio tyrimų metu ribociklibo ekspozicija gyvūnams paprastai buvo mažesnė arba lygi susidaranti ekspozicijai pacientams, kuriems skiriamos kartotinės 600 mg per parą dozės (remiantis AUC rodikliu).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vaisingumui

Nustatytas fetotoksinis ir teratogeninis ribociklibo poveikis, skiriant tokias jo dozes, kurios nesukėlė toksinio poveikio žiurkių ar triušių patelėms. Tiriant preparato ekspoziciją prenataliniu laikotarpiu nustatyta, kad žiurkėms padidėjo vaisių žūčių po implantacijos bei sumažėjusių vaisių svorio atvejų dažniai. Nustatytas teratogeninis ribociklibo poveikis triušiams, kai jiems ekspozicijos atitinkamai buvo mažesnės ar 1,5 karto didesnė nei žmonių organizmuose susidaranti ekspozicijos (apskaičiavus pagal AUC rodiklį, kai buvo skiriama didžiausia rekomenduojama 600 mg per parą dozė vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sirgusioms pacientėms).

Žiurkėms pastebėtas sumažėjęs vaisių kūno svoris kartu su skeleto pokyčiais, kurie laikomi laikiniais ir (arba) susijusiais su mažesniais vaisių kūno svoriais. Triušiams nustatytas nepageidaujamas poveikis embrionų ir vaisių vystymuisi, kuris pasireiškė kaip padidėjęs vaisių anomalijų (apsigimimų bei išorinių požymių, vidaus organų ir skeleto pokyčių) dažnis bei poveikis vaisių augimui (mažesni vaisių kūno svoriai). Minėti pokyčiai pasireiškė sumažėjusių ar mažų plaučių skilčių, papildomų aortos lanko kraujagyslių ir diafragmos išvaržos atvejais, papildomos plaučių skilties nebuvimo ar (dalina) susijungusių plaučių skilčių ir sumažėjusių ar mažų papildomų plaučių skilčių atvejais (skiriant 30 mg/kg ir 60 mg/kg kūno svorio dozes) bei papildomų ar rudimentinių tryliktųjų šonkaulių, pakitusios poliežuvinio kaulo formos ir sumažėjusio nykščio falangų skaičiaus atvejais. Duomenų apie padažnėjusias embrionų ir vaisių žūtis nenustatyta.

Poveikio žiurkių patelių vaisingumui tyrimo duomenimis, ribociklibas nesukėlė poveikio reprodukcinei funkcijai, vaisingumui ar ankstyvajam embrionų vystymuisi, skiriant bet kokias jo dozes iki 300 mg/kg kūno svorio dozės per parą (ši dozė, tikėtina, lemia tokią ekspoziciją, kuri yra mažesnė ar lygi pacientų organizmuose susidaranti klinikinei ekspozicijai skiriant didžiausią rekomenduojamą 600 mg per parą dozę, apskaičiavus pagal AUC rodiklį).

Ribociklibo poveikio patinų vaisingumui tyrimų neatlikta. Tačiau toksinio poveikio tyrimų metu buvo nustatyta žiurkių ir šunų patinų sėklidžių atrofinių pokyčių, kai jiems ekspozicijos buvo mažesnės ar

lygios žmonių organizmuose susidarančiai ekspozicijai skiriant didžiausią rekomenduojamą 600 mg per parą dozę (apskaičiavus pagal AUC rodiklį). Šie pokyčiai gali būti siejami su tiesioginiu antiproliferaciniu vaistinio preparato poveikiu sėklidžių germinatyvinėms ląstelėms ir dėl to pasireiškiančia sėklinių kanalėlių atrofija.

Ribociklibas ir jo metabolitai gerai išsiskyrė į laktuojančių žiurkių patelių pieną. Ribociklibo ekspozicija piene buvo didesnė nei plazmoje.

Genotoksinis poveikis

Genotoksinio poveikio tyrimų, atliktų su bakterijų sistemomis *in vitro* bei su žinduolių ląstelių sistemomis *in vitro* ir *in vivo* kartu su metabolizmo aktyvinimu arba be jo, duomenimis, nebuvo nustatyta jokių genotoksiško ribociklibo poveikio požymių.

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninis ribociklibo poveikis buvo įvertintas atlikus 2 metų trukmės tyrimą su žiurkėmis.

Ribociklibo skiriant per burną 2 metus, nustatytas padidėjęs endometrio epitelinio navikų bei gimdos ir gimdos kaklelio liaukinio ir plokščialąstelinio epitelio hiperplazijos pasireiškimo dažnis žiurkių patelėms, kurioms buvo skiriamos ≥ 300 mg/kg per parą dozės, taip pat padidėjęs skydliaukės folikulinio navikų pasireiškimo dažnis žiurkių patinams, kuriems buvo skiriama 50 mg/kg per parą dozė. Vidutinė ekspozicija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (AUC_{0-24h}) žiurkių patelėms ir patinams, kuriems nustatyta neoplazinių pokyčių, buvo atitinkamai 1,2 karto ir 1,4 karto didesnė nei susidaranti pacientams, vartojantiems rekomenduojamą 600 mg paros dozę. Vidutinė ekspozicija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (AUC_{0-24h}) žiurkių patelėms ir patinams, kuriems nustatyta neoplazinių pokyčių, buvo atitinkamai 2,2 karto ir 2,5 karto didesnė nei susidaranti pacientams, vartojantiems 400 mg paros dozę.

Nustatyta papildomų neneoplazinių proliferacinių pokyčių, t. y. padidėjęs pakitusių kepenų židinių (bazofilinių ir skaidrių ląstelių sancaupų) bei sėklidžių intersticinių (Leidigo) ląstelių hiperplazijos dažnis žiurkių patinams, kuriems buvo skiriamos atitinkamai ≥ 5 mg/kg per parą ir 50 mg/kg per parą dozės.

Tikėtina, kad žiurkių patinams nustatytų skydliaukės pokyčių atsiradimo mechanizmas apima graužikams būdingą specifinę mikrosomų fermentų indukciją kepenyse, kuri laikoma nereikšminga žmonėms. Poveikis gimdai ir gimdos kakleliui bei sėklidžių intersticinėms (Leidigo) ląstelėms yra susijęs su užsitęsusia hipoprolaktinemija, kuri yra antrinis reiškinys dėl CDK4 sukeliama hipofizės laktotrofinių ląstelių funkcijos slopinimo, pažeidžiančio pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų ašies reguliavimą.

Dėl šio poveikio mechanizmo pasireiškiantis bet koks galimas estrogenų/progesterono santykio padidėjimas žmonėms būtų kompensuojamas slopinamojo kartu vartojamos antiestrogenų terapijos poveikio estrogenų sintezei, kadangi žmonėms Kisqali skiriamas derinyje su estrogenų kieki mažinančiais vaistinėmis preparatais.

Atsižvelgiant į šiuos svarbius prolaktino sintezės ir jo reikšmės skirtumus tarp graužikų ir žmonių organizmų, nesitikima, jog toks veikimo mechanizmas galėtų lemti kokias nors pasekmes žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas (A tipo)
Hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista)
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Plėvelės dangalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Sojų lecitinas (E322)
Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Ksantano lipai

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

1 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Vaistinei: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 10 mėnesių.

Pacientui: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 2 mėnesių. Laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE (polivinilchlorido/polichlorotrifluoroetileno) arba PA/Al/PVC (poliamido/aliuminio/polivinilchlorido) lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 arba 21 plėvele dengta tabletė.

Vienetinės pakuotės, kuriose yra po 21, 42 arba 63 plėvele dengtas tabletes, ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra po 63 (3 pakuotės po 21), 126 (3 pakuotės po 42) arba 189 (3 pakuotės po 63) plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1221/001-012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugpjūčio 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
1. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau įvertinti Kisqali derinio su aromatazės inhibitoriumi veiksmingumą skiriant adjuvantiniam gydymui pacientams, sergantiems didelės recidyvo rizikos ankstyvuojų krūties vėžiu, kai nustatytas teigiamas hormonų receptorių (HR) ir neigiamas žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – <i>HER2</i>) rodmenys, registruotojas turi pateikti NATALEE tyrimo 5 metų trukmės išgyvenamumo be invazinės ligos (IBIL) ir bendrojo išgyvenamumo (BI) rodmenų stebėjimo duomenis.	2027 m. birželio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės
ribociclibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra ribociklibo sukcinato, atitinkančio 200 mg ribociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė
42 plėvele dengtos tabletės
63 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Užrašykite savaitės dienas pradėdami nuo 1-osios gydymo dienos. Pažymėkite apskritimu kiekvieną suvartotą tabletę.

Dozę vartokite kartą per parą 3 savaites, o vėliau darykite 1 savaitės trukmės pertrauką.

Šią savaitę Kisqali nevartoti.

Diena

Savaitė

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Vaistinei: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 10 mėnesių.

Pacientui: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 2 mėnesių. Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1221/001	21 plėvele dengta tabletė (PCTFE/PVC lizdinėse plokštelėse)
EU/1/17/1221/002	21 plėvele dengta tabletė (PA/Al/PVC lizdinėse plokštelėse)
EU/1/17/1221/003	42 plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinėse plokštelėse)
EU/1/17/1221/004	42 plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinėse plokštelėse)
EU/1/17/1221/005	63 plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinėse plokštelėse)
EU/1/17/1221/006	63 plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinėse plokštelėse)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kisqali 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės
ribociclibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra ribociklibo sukcinato, atitinkančio 200 mg ribociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 63 (3 pakuotės po 21) plėvele dengtos tabletės
Sudėtinė pakuotė: 126 (3 pakuotės po 42) plėvele dengtos tabletės
Sudėtinė pakuotė: 189 (3 pakuotės po 63) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Vaistinei: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 10 mėnesių.
Pacientui: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 2 mėnesių. Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kisqali 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės
ribociclibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra ribociklibo sukcinato, atitinkančio 200 mg ribociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
42 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
63 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Užrašykite savaitės dienas pradedami nuo 1-osios gydymo dienos. Pažymėkite apskritimu kiekvieną suvartotą tabletę.

Dozę vartokite kartą per parą 3 savaites, o vėliau darykite 1 savaitės trukmės pertrauką.

Šią savaitę Kisqali nevartoti.

Diena

Savaitė

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Vaistinei: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 10 mėnesių.

Pacientui: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 2 mėnesių. Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) plėvele dengtos tabletės (PCTFE/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) plėvele dengtos tabletės (PA/Al/PVC lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kisqali 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės
ribociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės ribociklibas (*ribociclibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kisqali ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kisqali
3. Kaip vartoti Kisqali
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kisqali
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kisqali ir kam jis vartojamas

Kas yra Kisqali

Kisqali sudėtyje yra veikliosios medžiagos ribociklibo, kuris priklauso vadinamųjų nuo ciklino priklausančių kinazių (angl. *cyclin-dependent kinase* – CDK) 4 ir 6 inhibitorių vaistų grupei.

Kam Kisqali vartojamas

Kisqali skiriamas pacientams, kuriems nustatytas tam tikro tipo krūties vėžys, vadinamas hormonų receptoriui teigiamu ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriui (HER-2) neigiamu krūties vėžiu, kuris yra:

- lokalizuotas krūtyje arba gali būti išplitęs į aplink krūtį esančius limfmazgius, kai nėra nustatyto išplitimo į kitas kūno sritis, kuris buvo pašalintas chirurginiu būdu ir turi tam tikrų požymių, didinančių vėžio atsinaujinimo riziką (ankstyvasis krūties vėžys). Vaistas vartojamas derinyje su aromatazės inhibitoriumi, kuris skiriamas hormoninei vėžio terapijai. Moterims, kurioms dar neprasidėjo menopauzė, ir vyrams kartu taip pat bus skiriamas kitas vaistas, vadinamas liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu, kuris blokuoja kai kurių hormonų gamybą;
- vietiskai išplitęs arba metastazavęs. Tai reiškia, kad vėžys išaugo už krūties ribų ir išplito į krūties limfmazgius (vietiskai išplitęs) arba pasklido į kitas kūno sritis (metastazavęs). Kisqali vartojamas derinyje su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu, kurie skiriami hormoninei vėžio terapijai. Moterims, kurioms dar neprasidėjo menopauzė, kartu taip pat bus skiriamas kitas vaistas, vadinamas liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu, kuris blokuoja kai kurių hormonų gamybą.

Kaip Kisqali veikia

Kisqali veikia stabdydamas CDK 4 ir 6 baltymų perduodamus augimo signalus ir taip stabdydamas vėžinių ląstelių dauginimąsi ir plitimą. Ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams vaistas gali apsaugoti nuo vėžio atsinaujinimo po chirurginės operacijos (po chirurginės operacijos skiriamas gydymas vadinamas adjuvantine terapija). Esant vietiskai išplitusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui, jis gali sulėtinti tolesnį vėžio progresavimą.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Kisqali veikia ar kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kisdali

Atidžiai laikykitės visų gydytojo pateiktų nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šio pakuotės lapelio informacijos.

Kisdali vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ribociklibui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu manote, kad galite būti alergiškos, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdamos vartoti Kisdali.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų, prieš pradėdamos vartoti Kisdali pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui:

- jeigu Jūs karščiujate, skauda gerklę ar burnos ertmėje susidaro opų dėl infekcijos atsiradimo (tai gali būti sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai);
- jeigu Jums pasireiškia bet kokių kepenų funkcijos sutrikimų arba jeigu anksčiau sirgote bet kokia kepenų liga;
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo nustatyta širdies sutrikimų arba širdies ritmo sutrikimų, pavyzdžiui, nereguliarus širdies plakimas, įskaitant pailgėjusio QT intervalo sindromu vadinamą būklę (QT intervalo pailgėjimą), arba sumažėjęs kalio, magnio, kalcio ar fosfatų kiekis kraujyje.

Jeigu Kisdali vartojimo metu Jums pasireiškia bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui:

- jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai ir padidėję limfmazgiai (gali būti sunkios odos reakcijos požymiai). Atsiradus sunkiai odos reakcijai, gydytojas lieps nedelsiant nutraukti Kisdali vartojimą.
- sutrikęs kvėpavimas, kosulys ir dusulys (gali būti plaučių ar kvėpavimo sutrikimo požymiai). Prireikus, gydytojas gali nutraukti ar sumažinti Kisdali dozę arba nuspręsti visam laikui nutraukti gydymą Kisdali.

Būklės stebėjimas gydymo Kisdali metu

Jums bus reguliariai atlikti kraujo tyrimai prieš pradėdant skirti Kisdali ir gydymosi metu, kad gydytojas galėtų tikrinti Jūsų kepenų funkciją, kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir plokštelių (trombocitų)) skaičių bei elektrolitų (kraujo druskų, įskaitant kalį, kalcį, magnį ir fosfatus) koncentraciją Jūsų organizme. Taip pat prieš pradėdant skirti Kisdali ir gydymo metu bus įvertinamas Jūsų širdies aktyvumas, registruojant vadinamąją elektrokardiogramą (EKG). Prireikus gydymo Kisdali metu bus atliekami papildomi Jūsų inkstų funkcijos nustatymo tyrimai. Prireikus gydytojas gali sumažinti Kisdali dozę arba laikinai nutraukti jos vartojimą, kad leistų atsistatyti Jūsų kepenims, inkstams, kraujo ląstelių skaičiui, elektrolitų koncentracijai ar širdies elektriniam aktyvumui. Gydytojas taip pat gali nuspręsti visam laikui nutraukti gydymą Kisdali.

Vaikams ir paaugliams

Kisdali nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesnėms kaip 18 metų paauglėms.

Kiti vaistai ir Kisdali

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant receptinius arba be recepto įsigytus vaistus, vaistažolių preparatus ar maisto papildus, arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Kisdali apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, kadangi šie vaistai ar maisto papildai gali turėti įtakos Kisdali poveikiui. Visada pasakykite gydytojui, jeigu po to, kai pradėjote vartoti Kisdali, Jums buvo paskirta kokių nors naujų vaistų.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte, jeigu vartojate:

- tamoksifeno (kito krūties vėžiui gydyti vartojamo vaisto);

- kai kurių grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo ar pozakonazolo;
- kai kurių nuo ŽIV infekcijos ar AIDS gydyti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, ritonaviro, sakvinaviro, indinaviro, lopinaviro, nelfinaviro, telapreviro ir efavirenzo;
- kai kurių traukuliams ar priepuoliams gydyti skiriamų vaistų (vaistų nuo epilepsijos), pavyzdžiui, karbamazepino ir fenitoino;
- jonažolės preparatų (dar vadinami *Hypericum perforatum* preparatais) – tai augaliniai preparatai, vartojami depresijai ir panašioms būklėms gydyti;
- kai kurių širdies ritmo sutrikimams ar aukštam kraujospūdžiui gydyti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, amjodarono, dizopiramido, prokainamido, chinidino, sotalolio ir verapamilio;
- vaistų nuo maliarijos, pavyzdžiui, chlorokvino;
- antibiotikų, pavyzdžiui, klaritromicino, telitromicino, moksifloksacino, rifampicino, ciprofloksacino, levofloksacino ir azitromicino;
- kai kurių raminajamam poveikiui ar anestezijai sukelti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, midazolamo;
- kai kurių vaistų nuo psichozės (vadinamų antipsichoziniais vaistais), pavyzdžiui, haloperidolio;
- krūtinės anginai gydyti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, bepridilio;
- metadono, skiriamo nuo skausmo ar priklausomybei nuo opioidų gydyti;
- tokių vaistų, kaip į veną vartojamas ondansetronas, skiriamų po chemoterapijos (gydymo vaistais nuo vėžio) pasireiškiančiam pykinimui ir vėmimui slopinti.

Vartojant Kisqali Jūsų kraujyje gali padidėti arba sumažėti kai kurių kitų vaistų kiekiai. Ypatingai svarbu, jeigu kartu vartojate:

- gerybinės prostatos hiperplazijos sukeliams simptomams gydyti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, alfuzozino;
- tamoksifeno (kito krūties vėžiui gydyti vartojamo vaisto);
- vaistų nuo sutrikusio širdies ritmo (antiaritminių vaistų), pavyzdžiui, amjodarono ar chinidino;
- vaistų nuo psichozės, pavyzdžiui, pimozido ar kvetiapino;
- riebalų kiekiui kraujyje koreguoti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, simvastatino ar lovastatino, pitavastatino, pravastatino ar rozuvastatino;
- vaistų, skirtų aukštam cukraus kiekiui kraujyje gydyti (pvz., cukriniam diabetui), pavyzdžiui, metformino;
- vaistų, skirtų širdies sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, digoksino;
- plaučių arterinei hipertenzijai ir erekcijos sutrikimams gydyti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, sildenafilio;
- vaistų, skirtų gydyti žemą kraujospūdį arba migreną, pavyzdžiui, ergotamino arba dihidroergotamino;
- epilepsijos priepuoliams gydyti ar nuraminimui ir anestezijai skiriamų kai kurių vaistų, pavyzdžiui, midazolamo;
- vaistų, skirtų miego sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, triazolamo;
- vaistų nuo skausmo, pavyzdžiui, alfentanilio ir fentanilio;
- vaistų, skirtų virškinimo trakto sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, cisaprido;
- vaistų, vartojamų siekiant išvengti persodintų organų atmetimo, pavyzdžiui, takrolimuzo, sirolimuzo ir ciklosporino (taip pat vartojamų gydant uždegimą sergantiesiems reumatoidiniu artritu ar psoriaze);
- everolimuzo, vartojamo kai kurių tipų vėžio ir tuberozinės sklerozės gydymui (taip pat vartojami siekiant išvengti organų atmetimo po transplantacijos).

Jeigu nesate tikra, ar Jūsų vartojamas vaistas priklauso anksčiau išvardytoms vaistų grupėms, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kisqali vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymosi Kisqali metu **nevalgykite greipfrutų ir negerkite sulčių, kurių sudėtyje yra greipfrutų.** Tai gali turėti įtakos Kisqali įsisavinimo ir pašalinimo iš Jūsų organizmo procesams, todėl gali padidėti Kisqali kiekis Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Gydytojas aptars su Jumis galimą Kisqali vartojimo nėštumo metu keliamą riziką.

Nėštumas ir vaisingos moterys

Kisqali negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate vaisinga moteris, prieš Jums pradėdant skirti Kisqali Jums atlikto nėštumo testo rezultatas turi būti neigiamas. Kisqali vartojimo metu ir dar bent 21 dieną po paskutiniosios jo dozės vartojimo Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., dviguba barjerinė kontracepcija, tokia kaip prezervatyvas ir diafragma). Apie veiksmingus kontracepcijos būdus pasitarkite su gydytoju.

Žindymo laikotarpis

Kisqali vartojimo metu ir dar bent 21 dieną po paskutiniosios jo dozės vartojimo žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymas Kisqali gali sukelti nuovargį, galvos svaigimą ar sukimosi pojūtį. Todėl gydymosi Kisqali metu turite laikytis atsargumo priemonių, kai vairuojate ar valdote mechanizmus.

Kisqali sudėtyje yra sojų lecitino

Jei esate alergiška žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Kisqali

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas Jums nurodys, kiek tiksliai vaisto tablečių ir kuriomis dienomis turite vartoti. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Nekeiskite Kisqali dozės ar vartojimo schemos prieš tai nepasitarusios su savo gydytoju.

Neviršykite rekomenduojamos gydytojo paskirtos vaisto dozės.

Kiek Kisqali tablečių vartoti

	Rekomenduojama pradinė Kisqali dozė	Tablečių skaičius
Ankstysis krūties vėžys	400 mg kartą per parą	2 tabletės po 200 mg
Vietiskai išplitęs ar metastazavęs krūties vėžys	600 mg kartą per parą	3 tabletės po 200 mg
Pastaba: Gydymo ciklo trukmė yra 28 dienos. Kisqali vartokite kartą per parą tik nuo 1-osios iki 21-osios 28 dienų trukmės gydymo ciklo dienos. Nevartokite Kisqali nuo 22 iki 28 ciklo dienos.		

- Antrinėje Kisqali pakuotėje yra „kalendoriaus nuoroda“, kuri Jums leis sekti Kisqali paros dozę, apibraukiant kiekvieną suvartotą tabletę, esančią 28 dienų ciklo rate.
- Gydytojas Jums nurodys, kiek tiksliai Kisqali tablečių turite vartoti; tam tikrais atvejais (pavyzdžiui, jei yra kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimų) gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę Kisqali dozę.

Labai svarbu laikytis visų gydytojo nurodymų. Jeigu Jums pasireikštų tam tikrų šalutinių reiškinių, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę vaisto dozę, sustabdyti gydymą Kisqali arba visam laikui jį nutraukti.

Kada reikia vartoti Kisqali

Kisqali vartokite kartą per parą tuo pačiu metu, geriausia ryte. Tai padės Jums prisiminti suvartoti vaisto dozę ir pastebėti galimus šalutinius poveikius, kad galėtumėte nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Kaip vartoti Kisqali

Kisqali tabletes reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant jų negalima kramtyti, smulkinti ar dalinti). Negalima vartoti tablečių, jeigu ji yra sulaužyta, suskilusi ar kitaip pažeista.

Kisqali vartojimas su maistu ir gėrimais

Kisqali reikia vartoti kartą per parą tuo pačiu metu, geriausia ryte. Vaistą galite vartoti valgio metu ar nevalgius.

Kaip ilgai reikia vartoti Kisqali

Kisqali vartokite kartą per parą nuo 1-osios iki 21-osios 28 dienų trukmės gydymo ciklo dienos. Tęskite gydymą Kisqali tiek laiko, kiek tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.

Ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams rekomenduojamas maksimalus 3 metų trukmės gydymas. Vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams tai yra ilgalaikis gydymas. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę ir tikrins, ar gydymas sukelia norimą poveikį.

Ką daryti pavartojus per didelę Kisqali dozę?

Jeigu išgėrėte per daug tablečių arba jeigu kas nors kitas pavartojo Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba į ligoninę. Parodykite gydytojui Kisqali pakuotę. Jums gali reikėti medicininės pagalbos priemonių.

Pamiršus pavartoti Kisqali dozę

Jeigu pavartojus vaisto pasireiškia vėmimas arba jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, tą dieną praleistosios dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite sekančią dieną įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Vietoje to palaukite, kol ateis laikas vartoti kitą suplanuotą dozę, ir tuomet suvartokite įprastą dozę.

Nustojus vartoti Kisqali

Jeigu manote, kad Jūsų vartojama vaisto dozė yra per didelė arba per maža, kreipkitės į gydytoją. Nenutraukite Kisqali vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas. Nustojus vartoti Kisqali Jūs gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Atidžiai perskaitykite šį skyrių. Pirmiausia pateikiami šalutiniai poveikiai, kurie gali būti sunkūs („**Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs**“), toliau nurodyti kiti šalutinio poveikio reiškiniai („**Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai**“), pateikiami dažnio mažėjimo tvarka.

Ankstyvasis krūties vėžys

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

Gydytojas gali Jums nurodyti laikinai nutraukti vaisto vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Kisqali. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Kisqali vartojimo metu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų.

- Karščiavimas, prakaitavimas arba šaltkrėtis, kosulys, į gripą panašūs simptomai, sumažėjęs kūno svoris, dusulys, kraujas skrepliuose, žaizdos ant kūno, šiltos ar skausmingos kūno vietos, viduriavimas ar pilvo skausmas arba didelis nuovargis (infekcijų požymiai arba simptomai). *Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas ir dažnos infekcijos su tokiais simptomais, kaip gerklės skausmas ar burnos ertmės opų susidarymas. Tai gali būti tiek sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių (*labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*), tiek sumažėjusio

limfocitų, tam tikro baltųjų kraujo ląstelių tipo, skaičiaus požymiai (*dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*).

- Nenormalūs kraujo tyrimų duomenys, kurie rodo kepenų būklės pakitimus (nenormalūs kepenų veiklos tyrimo duomenys). *Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*.
- Savaimė prasidedantis kraujavimas ar susidaranti kraujosruvos (sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje požymiai). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*.
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl kurio gali sutrikti širdies veikla. *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*.
- Krūtinės skausmas ar diskomforto pojūtis, pasikeitęs širdies susitraukimų ritmas (pagreitėjęs ar sulėtėjęs), širdies plakimo pojūtis, svaigulys, apalpinimas, svaigimas, pamėlusios lūpos, dusulys, apatinių galūnių ar odos patinimas (edema) (tai gali būti sutrikusios širdies veiklos požymiai). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*.
- Nuovargis, niežtinti pageltusi oda arba akių obuolių pageltimas, pykinimas ar vėmimas, apetito praradimas, viršutinės dešinėsios pilvo srities skausmas, tamsus ar rudos spalvos, šlapimas arba kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas greičiau nei įprastai (tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimo požymiai). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*.
- Plaučių uždegimas, galintis sukelti sausą kosulį, krūtinės skausmą, karščiavimą, dusulį ir kvėpavimo pasunkėjimą (tai gali būti intersticinės plaučių ligos / pneumonito požymiai, kurie, jei yra sunkūs, gali kelti pavojų gyvybei). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*.
- Gerklės skausmas arba burnos opos, su vienu karščiavimo > 38,3 °C epizodu arba didesnė kaip 38 °C kūno temperatūra išlieka ilgiau kaip vieną valandą ir (arba) kartu pasireiškia infekcija (febrilinė neutropenija). *Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)*.

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Taip pat gali pasireikšti kitų toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių. Jeigu šie šalutinio poveikio reiškiniai tampa sunkūs, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Gerklės skausmas, sloga, karščiavimas (kvėpavimo takų infekcijos požymiai)
- Skausmingas ir padažnėjęs šlapinimasis (šlapimo takų infekcijos požymiai)
- Pykinimas (šleikštulys)
- Galvos skausmas
- Nuovargis
- Astenija (silpnumas)
- Alopecija (plaukų išplikimas ar išslinkimas)
- Viduriavimas
- Vidurių užkietėjimas
- Kosulys
- Pilvo (skrandžio) skausmas
- Pireksija (karščiavimas)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Išbėrimas
- Svaigulys ar galvos sukimasis
- Nuovargis, blyški oda (galimi sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus – anemijos – požymiai)
- Vėmimas
- Niežėjimas (niežulys)
- Periferinė edema (patinusios plaštakos, čiurnos ar pėdos)
- Dispnėja (dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas)
- Stomatitas (žaizdos burnos ertmėje su dantenų uždegimu)
- Burnos ertmės ir gerklės skausmas (gerklės skausmas)
- Sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, dėl kurio kartais gali pasireikšti raumenų mėšlungis
- Sumažėjęs apetitas

- Pakitę kraujo tyrimų, rodančių inkstų funkciją, rodmenys (padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje)

Vietiška išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

Gydytojas gali Jums nurodyti laikinai nutraukti vaisto vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Kisqali. Nedelsdamos pasakykite gydytojui, jeigu Kisqali vartojimo metu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų.

- Karščiavimas, prakaitavimas arba šaltkrėtis, kosulys, į gripą panašūs simptomai, sumažėjęs kūno svoris, dusulys, kraujas skrepliuose, žaizdos ant kūno, šiltos ar skausmingos kūno vietos, viduriavimas ar pilvo skausmas arba didelis nuovargis (infekcijų požymiai arba simptomai). *Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas ir dažnos infekcijos su tokiais simptomais, kaip gerklės skausmas ar burnos ertmės opų susidarymas (sumažėjusių leukocitų arba limfocitų, t.y. baltųjų kraujo ląstelių tipų, skaičių požymiai). *Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Nenormalūs kraujo tyrimų duomenys, kurie rodo kepenų būklės pakitimus (nenormalūs kepenų veiklos tyrimo duomenys). *Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Savaimė prasidedantis kraujavimas ar susidarančios kraujosruvos (sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje požymiai). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Gerklės skausmas arba burnos opos, su vienu karščiavimo $> 38,3^{\circ}\text{C}$ epizodu arba didesnė kaip 38°C kūno temperatūra išlieka ilgiau kaip vieną valandą ir (arba) kartu pasireiškia infekcija (febrilinė neutropenija). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Nuovargis, niežtinti pageltusi oda arba akių obuolių pageltimas, pykinimas ar vėmimas, apetito praradimas, viršutinės dešinėsios pilvo srities skausmas, tamsus ar rudos spalvos, šlapimas arba kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas greičiau nei įprastai (tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimo požymiai). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl kurio gali sutrikti širdies veikla. *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Krūtinės skausmas ar diskomforto pojūtis, pasikeitęs širdies susitraukimų ritmas (pagreitėjęs ar sulėtėjęs), širdies plakimo pojūtis, svaigulys, alpimas, svaigimas, pamėlusios lūpos, dusulys, apatinių galūnių ar odos patinimas (edema) (tai gali būti sutrikusios širdies veiklos požymiai). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Plaučių uždegimas, galintis sukelti sausą kosulį, krūtinės skausmą, karščiavimą, dusulį ir kvėpavimo pasunkėjimą (tai gali būti intersticinės plaučių ligos / pneumonito požymiai, kurie, jei yra sunkūs, gali kelti pavojų gyvybei). *Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).*
- Sunki infekcija, kai padažnėja širdies susitraukimų ritmas, pasireiškia dusulys ar pagreitėjęs kvėpavimas, karščiavimas ir šaltkrėtis (tai gali būti sepsio požymiai; sepsis yra kraujotakos sistema plintanti infekcija, kuri gali lemti pavojų gyvybei). *Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).*
- Sunki odos reakcija, kuri gali pasireikšti bet kuriuo iš šių simptomų: išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai (toksinė epidermio nekrolizė [TEN]). *Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).*

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Taip pat gali pasireikšti kitų toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių. Jeigu šie šalutinio poveikio reiškiniai tampa sunkūs, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nuovargis, blyški oda (galimi sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus – anemijos – požymiai)
- Gerklės skausmas, sloga, karščiavimas (kvėpavimo takų infekcijos požymiai)
- Skausmingas ir padažnėjęs šlapinimasis (šlapimo takų infekcijos požymiai)
- Sumažėjęs apetitas
- Galvos skausmas

- Svaigulys ar galvos sukimasis
- Dispnėja (dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas)
- Kosulys
- Pykinimas (šleikštulys)
- Viduriavimas
- Vėmimas
- Vidurių užkietėjimas
- Pilvo (skrandžio) skausmas
- Stomatitas (žaizdos burnos ertmėje su dantenų uždegimu)
- Dispepsija (virškinimo sutrikimas, nevirškinimo pojūtis, rėmuo)
- Alopecija (plaukų išplikimas ar išslinkimas)
- Išbėrimas
- Niežėjimas (niežulys)
- Nugaros skausmas
- Nuovargis
- Periferinė edema (patinusios plaštakos, čiurnos ar pėdos)
- Pireksija (karščiavimas)
- Astenija (silpnumas)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas (virškinimo trakto infekcijos, vadinamos gastroenteritu, požymiai)
- Sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, dėl kurio kartais gali pasireikšti raumenų mėšlungis
- Sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje
- Svaigimas (sukimosi pojūtis)
- Akių ašarojimas
- Akių sausmė
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl kurio gali sutrikti širdies veikla
- Disgeuzija (keisto skonio pojūtis burnoje)
- Odos sausmė
- Eritema (odos paraudimas)
- Baltmė (odos spalvos netekimas dėmėmis)
- Burnos ertmės ir gerklės skausmas (gerklės skausmas)
- Burnos sausmė
- Pakitę kraujo tyrimų, rodančių inkstų funkciją, rodmenys (padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje)

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinyš arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kisqali

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistinei: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 10 mėnesių.

Pacientui: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 2 mėnesių. Laikyti gamintojo pakuotėje.

Pastebėjus pažeistą pakuotę ar sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kisqali sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ribociklibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra ribociklibo sukcinato, atitinkančio 200 mg ribociklibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė; kros повідonas (A tipo); hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista); magnio stearatas; koloidinis bevandenis silicio dioksidas.
Tabletės dangalas: juodasis geležies oksidas (E172); raudonasis geležies oksidas (E172); sojų lecitinas (E322) (žr. 2 skyriaus poskyrį „Kisqali sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“); polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas); talkas; titano dioksidas (E171); ksantano lipai.

Kisqali išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kisqali tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse.

Plėvele dengtos tabletės yra šviesiai pilkai violetinės spalvos, apvalios, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „RIC“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Tiekiamos toliau nurodytos pakuotės: pakuotės, kuriose yra po 21, 42 arba 63 plėvele dengtas tabletės, ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra po 63 (3 pakuotės po 21), 126 (3 pakuotės po 42) arba 189 (3 pakuotės po 63) plėvele dengtas tabletės.

Kisqali pakuotės, kuriose yra 63 tabletės, skirtos pacientams, kurie vartoja 600 mg (3 tabletes kartą per parą) ribociklibo paros dozę.

Kisqali pakuotės, kuriose yra 42 tabletės, skirtos pacientams, kurie vartoja 400 mg (2 tabletes kartą per parą) ribociklibo paros dozę.

Kisqali pakuotės, kuriose yra 21 tabletė, skirtos pacientams, kurie vartoja 200 mg (1 tabletę kartą per parą) ribociklibo paros dozę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nurnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgiė/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tėl: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>