

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisqali 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu, odpowiadający 200 mg rybocyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 0,344 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Jasnoszarawo-fioletowe, bez rowka dzielącego, okrągłe, tabletki z obłymi, ściętymi krawędziami (przybliżona średnica: 11,1 mm), z wytłoczonym napisem „RIC” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi we wczesnym stadium

Produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), o wysokim ryzyku nawrotu (kryteria doboru, patrz punkt 5.1).

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego raka piersi z obecnością HR, bez nadekspresji HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne.

U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami LHRH.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Kisqali powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

HR-dodatni, HER2-ujemny - badanie

Dobór pacjentów do leczenia produktem Kisqali na podstawie ekspresji HR i HER2 w guzie powinien być oceniany za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) posiadającego oznakowanie CE i zgodnego z przeznaczeniem. Jeśli wyrób medyczny IVD ze znakiem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test.

Dawkowanie

Rak piersi we wczesnym stadium

Zalecana dawka wynosi 400 mg (dwie tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium produkt leczniczy Kisqali należy przyjmować do ukończenia 3 lat leczenia bądź do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (ang. *aromatase inhibitor*, AI), AI należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o AI, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH.

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z AI, AI należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o AI, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Leczenie kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym zatwierdzoną terapią skojarzoną z produktem Kisqali powinno również obejmować podawanie agonisty LHRH zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką kliniczną.

Modyfikacje dawkowania

Postępowanie z ciężkimi lub niemożliwymi do tolerowania działaniami niepożądanymi (AR) może wymagać czasowego wstrzymania podawania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania produktu Kisqali. Jeżeli wymagane jest zmniejszenie dawki, w Tabeli 1 podano wytyczne dotyczące zalecanego zmniejszenia dawki.

Tabela 1 Wytyczne dotyczące zalecanej modyfikacji dawkowania

	Kisqali	
	Dawka	Liczba 200 mg tabletek
Rak piersi we wczesnym stadium		
Dawka początkowa	400 mg/dobę	2
Zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1
Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi		
Dawka początkowa	600 mg/dobę	3
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg/dobę	2
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1
* Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki do wielkości poniżej 200 mg/dobę, leczenie należy trwale przerwać.		

Tabele 2, 3, 4, 5 i 6 podsumowują zalecenia wstrzymania stosowania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania produktu Kisqali w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Plan leczenia dla każdego pacjenta powinien opierać się na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego i uwzględniać indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać badanie morfologii krwi. Po rozpoczęciu leczenia morfologię krwi należy badać co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 2 Modyfikacja dawki i postępowanie – Neutropenia

	Stopień 1. lub 2.* (ANC 1 000/mm ³ - ≤DGN)	Stopień 3.* (ANC 500 - <1 000/mm ³)	Stopień 3.* gorączka neutropeniczna**	Stopień 4.* (ANC <500/mm ³)
Neutropenia	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Wstrzymanie podawania produktu do powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania produktu Kisqali od takiej samej dawki. Jeżeli toksyczność w stopniu 3. nawraca: wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia ≤2., następnie wznowienie podawania produktu Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania produktu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania produktu Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania produktu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania produktu Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.
* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych) ** Neutropenia stopnia 3. z jednorazowym wystąpieniem gorączki wyższej niż 38,3°C (lub 38°C i wyższej przez ponad jedną godzinę i (lub) współwystępujące zakażenie) ANC = bezwzględna liczba neutrofilów; DGN = dolna granica normy				

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia testy czynnościowe wątroby powinny być wykonywane co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Częstszą kontrolę zaleca się w przypadku wystąpienia nieprawidłowości w stopniu 2. lub wyższym.

Tabela 3 Modyfikacja dawki i postępowanie – Toksyczne działania na wątrobę i drogi żółciowe

	Stopień 1.* (>GGN– 3 x GGN)	Stopień 2.* (>3 do 5 x GGN)	Stopień 3.* (>5 do 20 x GGN)	Stopień 4.* (>20 x GGN)
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT w porównaniu z pomiarem wyjściowym**, bez wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej 2 x powyżej GGN	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Stan wyjściowy w stopniu < 2.: Wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia wyjściowego lub niższego, a następnie wznowienie podawania produktu Kisqali na tym samym poziomie dawkowania. W przypadku nawrotu toksyczności stopnia 2., należy wznowić podawanie produktu Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki. Stan wyjściowy w stopniu = 2.: Bez wstrzymywania leczenia.	Wstrzymanie podawania produktu Kisqali do czasu powrotu do stopnia wyjściowego lub niższego, a następnie wznowienie leczenia od kolejnego niższego poziomu dawki. W przypadku nawrotu toksyczności stopnia 3. należy przerwać stosowanie produktu Kisqali.	Zakończenie podawania produktu Kisqali.
Połączenie wzrostu aktywności AspAT i (lub) AlAT wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej, przy braku zastoju żółci	Jeżeli u pacjenta wystąpi jednocześnie wzrost aktywności AspAT i (lub) AlAT >3 x GGN wraz ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej >2 x GGN bez względu na pomiar wyjściowy, należy zakończyć leczenie produktem Kisqali.			
* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych) ** Stan wyjściowy = przed rozpoczęciem leczenia GGN = górna granica normy				

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali.

Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z wartościami QTcF mniejszymi niż 450 ms. Po rozpoczęciu leczenia EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych.

W przypadku wydłużenia odstępu QTcF w okresie leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium oraz u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi.

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie – wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie QTcF*	Rak piersi we wczesnym stadium	Zaawansowany lub uogólniony przerzutowy rak piersi
>480 ms i ≤500 ms	Przerwanie podawania produktu Kisqali do czasu, gdy QTcF powróci do wartości <481 ms.	
	Wznović leczenie tą samą dawką.	Zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Jeśli wartość QTcF ≥481 ms wystąpi ponownie, przerwać leczenie produktem Kisqali do czasu, gdy QTcF powróci do wartości <481 ms, a następnie wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki.	
>500 ms	Przerwanie podawania produktu Kisqali do czasu, gdy QTcF powróci do wartości <481 ms, a następnie wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki.	
	Jeśli wartość QTcF >500 ms wystąpi ponownie, zakończyć leczenie produktem Kisqali.	
Jeżeli nastąpi wydłużenie QTcF do wielkości powyżej 500 ms lub zmiana o więcej niż 60 ms względem zapisu wyjściowego, w połączeniu z częstoskurczem typu <i>torsade de pointes</i> lub wielokształtnym częstoskurczem komorowym lub przedmiotowymi/podmiotowymi objawami poważnej arytmii, należy na stałe zaprzestać stosowania produktu Kisqali.		
Uwaga: Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki na poziomie dawki 200 mg, produkt Kisqali należy odstawić.		
*QTcF = odstęp QT skorygowany metoda Fridericia.		

Tabela 5 Modyfikacja dawki i postępowanie – Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

	Stopień 1.* (bezobjawowe)	Stopień 2.* (objawowe)	Stopień 3. lub 4.* (ciężkie)
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Należy rozpocząć właściwe leczenie i kontrolować stan pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Przerwanie stosowania leku do czasu powrotu do stopnia ≤1., następnie wznowienie podawania produktu leczniczego Kisqali w dawce niższej o jeden poziom**.	Zakończenie podawania produktu Kisqali.
* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)			
**Rozważając wznowienie leczenia produktem Kisqali należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.			

Tabela 6 Modyfikacja dawki i postępowanie – Inne działania toksyczne*

Inne działania toksyczne	Stopień 1. lub 2.**	Stopień 3.**	Stopień 4.**
	Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Należy rozpocząć właściwe leczenie i kontrolować stan pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Wstrzymanie podawania do czasu powrotu do stopnia 1. lub niższego, a następnie wznowienie podawania produktu Kisqali od takiej samej dawki. W przypadku nawrotu działań toksycznych stopnia 3. należy wznowić leczenie produktem Kisqali w dawce z kolejnego niższego poziomu.	Zakończenie podawania produktu Kisqali.
* Poza neutropenią, toksycznością dla wątroby, wydłużeniem odstępu QT oraz śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc. ** Stopniowanie według CTCAE wersja 4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)			

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i inne istotne informacje o bezpieczeństwie w przypadku wystąpienia toksyczności, patrz ChPL jednocześnie stosowanego AI, fulwestrantu lub agonisty LHRH.

Modyfikacja dawki w związku ze stosowaniem produktu Kisqali z silnymi inhibitorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz rozważyć równoczesne stosowanie alternatywnych produktów leczniczych o mniejszym potencjale hamującym CYP3A4. Jeżeli stan pacjenta wymaga podania silnego inhibitora CYP3A4 równocześnie z rybocyklibem, dawkę produktu Kisqali należy zmniejszyć (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących rybocyklib w dawce 600 mg na dobę, u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg.

U pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg rybocyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy dodatkowo zmniejszyć do 200 mg.

U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 200 mg rybocyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, leczenie produktem Kisqali należy przerwać.

Z powodu zmienności międzyosobniczej zalecane dostosowanie dawki może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów i w związku z tym zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta pod kątem objawów toksyczności. Gdy stosowanie silnego inhibitora zostanie przerwane, dawkę produktu Kisqali należy zmienić na dawkę stosowaną przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, po upływie przynajmniej 5-krotności okresu półtrwania silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka

początkowa wynosi 200 mg. Nie badano produktu leczniczego Kisqali u pacjentów z rakiem piersi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh); u pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona (mniej niż dwukrotnie) ekspozycja na rybocyklib i zaleca się podawanie produktu Kisqali w dawce początkowej 400 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kisqali u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy zachęcać do przyjmowania dawki leku o tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeśli po przyjęciu dawki wystąpią wymioty lub pacjent pominie dawkę, nie należy przyjmować dodatkowej dawki tego dnia. Należy przyjąć następną przepisaną dawkę o zwykłej porze. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest połamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych.

Neutropenia

W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W zależności od stopnia nasilenia wzrostu aktywności aminotransferaz, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2 i 4.8). Nie opracowano zaleceń dla pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością AspAT/AlAT stopnia 3. lub wyższego.

Wydłużenie odstępu QT

Należy unikać stosowania produktu Kisqali u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub pacjentów z istotnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc. Dotyczy to pacjentów:

- z zespołem długiego QT;
- z niekontrolowaną lub poważną chorobą serca, w tym przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub bradyarytmią;
- z zaburzeniami stężenia elektrolitów.

Należy unikać stosowania produktu Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.1). Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę produktu Kisqali należy zmienić zgodnie z informacjami podanymi w punkcie 4.2.

Na podstawie wyników badania E2301 (MONALEESA-7) stwierdzono, że produkt Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Rak piersi we wczesnym stadium

W badaniu O12301C (NATALEE) wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 19 (0,8%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8).

U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinna mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali.

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczne wstrzymanie, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8).

U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali.

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczne wstrzymanie, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

Zgłaszano występowanie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) podczas leczenia produktem Kisqali. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na ciężkie reakcje skórne (np. postępująca rozległa wysypka skórna często z obecnością pęcherzy lub zmian na błonie śluzowej), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Kisqali.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

Po zastosowaniu produktu leczniczego Kisqali zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. Należy sprawdzać czy u pacjentów występują objawy płucne wskazujące na ILD/zapalenie płuc, do których może należeć niedotlenienie narządów i tkanek, kaszel oraz duszność i należy dokonać modyfikacji dawki zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2).

Biorąc pod uwagę nasilenie śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które mogą prowadzić do zgonu, może zająć konieczność przerywania podawania produktu leczniczego Kisqali, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacją podaną w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Jako inhibitor białek transportowych w nerkach, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz białka ekstruzji wielolekowej i toksyn 1 (MATE1), które uczestniczą w aktywnym wydzielaniu kreatyniny z proksymalnych kanalików nerkowych, rybocyklib może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (patrz punkt 4.5). W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia zaleca się wykonanie dalszej oceny czynności nerek, aby wykluczyć zaburzenia czynności nerek.

Substraty CYP3A4

Rybocyklib jest silnym inhibitorem CYP3A4 w dawce 600 mg i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 w dawce 400 mg. Dlatego rybocyklib może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem CYP3A4, co może skutkować zwiększeniem stężenia substratów CYP3A4 w surowicy (patrz punkt 4.5). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym oraz zapoznanie się z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 podanymi w ChPL drugiego produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Szacuje się, że zalecana dawka początkowa 200 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powoduje około 45% mniejszą ekspozycję w porównaniu ze standardową dawką początkową 600 mg u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi i prawidłową czynnością nerek. Nie badano skuteczności tej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, prowadząc bardzo dokładną kontrolę stanu pacjenta pod kątem działań toksycznych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Kisqali i przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Lecytyna sojowa

Produkt Kisqali zawiera lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować produktu Kisqali (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zwiększać stężenie rybocyklibu w osoczu

Rybocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Dlatego produkty lecznicze, które mogą wpływać na aktywność enzymów CYP3A4 mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne rybocyklibu. Równoczesne podanie rytonawiru (w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą dawką 400 mg rybocyklibu zwiększało ekspozycję na rybocyklib (AUC_{inf}) i stężenie maksymalne (C_{max}) u osób zdrowych odpowiednio 3,2-krotnie i 1,7-krotnie, w porównaniu z pojedynczą dawką 400 mg rybocyklibu podaną w monoterapii. Wartości C_{max} i AUC_{last} dla LEQ803 (główny metabolit rybocyklibu odpowiadający za mniej niż 10% ekspozycji na produkt macierzysty) zmniejszyły się odpowiednio o 96% i 98%. Na podstawie symulacji farmakokinetycznych opartych na danych fizjologicznych (ang. *physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) uwzględniających jednoczesne podawanie rytonawiru (w dawce 100 mg dwa razy na dobę) oszacowano, że C_{max} i AUC_{0-24h} rybocyklibu (w dawce 400 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym zwiększyły się odpowiednio 1,5-krotnie i 1,8-krotnie.

Należy unikać równoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym m.in. z klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, lopinawirem, rytonawirem, nefazodonom, nelfinawirem, pozakonazolem, sakwinawirem, telaprewirem, telitromycyną, werapamilem i worykonazolem (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które mają mniejszy potencjał hamowania CYP3A4 i należy monitorować stan pacjentów pod kątem działań niepożądanych związanych z rybocyklibem (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2).

Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Kisqali i silnego inhibitora CYP3A4, dawkę produktu Kisqali należy zmienić jak opisano w punkcie 4.2. Brakuje jednak danych klinicznych dotyczących takich modyfikacji dawkowania. Z powodu zmienności międzyosobniczej zalecane dostosowanie dawki może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów i w związku z tym zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta w kierunku zdarzeń niepożądanych związanych z rybocyklibem. Jeżeli wystąpi działanie toksyczne związane ze stosowaniem rybocyklibu, dawkę należy zmodyfikować lub wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów toksyczności (patrz punkt 4.2 i 5.2). Jeżeli stosowanie silnego inhibitora CYP3A4 zostanie zakończone i po upływie czasu równego przynajmniej 5 okresom półtrwania inhibitora CYP3A4 (patrz ChPL danego inhibitora CYP3A4), podawanie produktu Kisqali powinno zostać wznowione od takiej samej dawki, która była stosowana przed podaniem silnego inhibitora CYP3A4.

Symulacje PBPK wskazują, że przy dawce 600 mg rybocyklibu umiarkowane inhibitory CYP3A4 (erytromycyna) mogą zwiększać C_{max} i AUC rybocyklibu w stanie stacjonarnym odpowiednio 1,1-krotnie i 1,1-krotnie. Symulacje PBPK wskazują, że umiarkowany inhibitor CYP3A4 może zwiększać C_{max} i AUC rybocyklibu w dawce 400 mg w stanie stacjonarnym odpowiednio 1,1-krotnie i 1,2-krotnie. Przewidywano, że dawka 200 mg podawana raz na dobę spowoduje odpowiednio 1,3- i 1,5-krotne zwiększenie C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym. Dostosowanie dawki rybocyklibu nie jest wymagane w chwili rozpoczynania leczenia łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Jednak zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z rybocyklibem.

Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania spożywania grejpfrutów i soku z grejpfrutów. Wiadomo, że wymienione produkty hamują działania enzymów cytochromu CYP3A4 i mogą zwiększać ekspozycję na rybocyklib.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie rybocyklibu w osoczu

Jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A4, ryfampicyny (w dawce 600 mg na dobę przez 14 dni) z pojedynczą dawką 600 mg rybocyklibu prowadziło do zmniejszenia AUC_{inf} i C_{max} rybocyklibu odpowiednio o 89% i 81%, w porównaniu z pojedynczą dawką 600 mg rybocyklibu podaną w monoterapii osobom zdrowym. C_{max} LEQ803 zwiększyło się 1,7-krotnie, a AUC_{inf} zmniejszyło się o 27%. Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 może zatem prowadzić do zmniejszenia ekspozycji, a w konsekwencji do ryzyka braku skuteczności stosowania. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, w tym m. in. fenytoiny, ryfampicyny, karbamazepiny i ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). Należy rozważyć stosowanie alternatywnego produktu leczniczego, który nie indukuje lub indukuje w niewielkim stopniu CYP3A4.

Nie badano wpływu umiarkowanego induktora CYP3A4 na ekspozycję na rybocyklib. Symulacje PBPK wskazują, że umiarkowany induktor CYP3A4 (efawirenz) może zmniejszać C_{max} i AUC rybocyklibu w stanie stacjonarnym odpowiednio o 55% i 74% w przypadku stosowania rybocyklibu w dawce 400 mg oraz odpowiednio o 52% i 71% w przypadku stosowania rybocyklibu w dawce 600 mg. Jednoczesne stosowanie umiarkowanych induktorów CYP3A4 może zatem prowadzić do zmniejszonej ekspozycji i w konsekwencji do ryzyka zmniejszonej skuteczności, zwłaszcza u pacjentek leczonych rybocyklibem w dawce 400 mg lub 200 mg raz na dobę.

Substancje, których stężenie w osoczu może zmieniać się pod wpływem produktu Kisqali

Rybocyklib jest inhibitorem CYP3A4 o sile działania od umiarkowanej do dużej i może wchodzić w interakcje z substratami leków, które są metabolizowane przez CYP3A4, co może prowadzić do wzrostu stężenia w surowicy jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Jednoczesne podawanie midazolamu (substrat CYP3A4) z wielokrotnymi dawkami produktu Kisqali (400 mg) prowadziło do zwiększenia ekspozycji na midazolam o 280% (3,8-krotnie) u osób zdrowych w porównaniu z podawaniem samego midazolamu. Symulacje PBPK wskazują, że produkt Kisqali podawany w dawce 600 mg może zwiększać AUC midazolamu 5,2-krotnie. W związku z tym, gdy rybocyklib jest podawany z innymi produktami leczniczymi, generalnie należy zapoznać się z ChPL produktu podawanego z rybocyklibem, aby sprawdzić zalecenia związane z równoczesnym podawaniem inhibitorów CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku równoczesnego podawania produktu Kisqali i wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.4). Może zajść konieczność zmniejszenia dawki wrażliwego substratu CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym m.in. alfentanylu, cyklosporyny, ewerolimus, fentanyl, syrolimus i takrolimus, ponieważ rybocyklib może zwiększać ich ekspozycję.

Należy unikać jednoczesnego podawania rybocyklibu z następującymi substratami CYP3A4: alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, symwastatyna, sildenafil, midazolam, triazolam.

Jednoczesne podawanie kofeiny (substrat CYP1A2) z wielokrotnymi dawkami produktu Kisqali (400 mg) zwiększało ekspozycję na kofeinę o 20% (1,2-krotnie) u osób zdrowych w porównaniu z podawaniem samej kofeiny. W przypadku stosowania klinicznie istotnej dawki 600 mg symulacje farmakokinetyczne oparte o modele fizjologiczne przewidywały jedynie słaby wpływ hamujący rybocyklibu na substraty CYP1A2 (<2-krotny wzrost AUC).

Substancje, które są substratami transporterów

Oceny w warunkach *in vitro* wykazały potencjał rybocyklibu do hamowania aktywności transporterów leków P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 i BSEP. Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie stanu pacjenta pod kątem działań toksycznych podczas jednoczesnego leczenia wrażliwymi substratami tych transporterów, wykazującymi wąski indeks terapeutyczny, w tym m. in. digoksyną, pitawastatyną, prawastatyną, rozuwastatyną i metforminą.

Interakcje z pokarmem

Produkt Kisqali może być podawany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze zwiększające pH żołądka

Rybocyklib wykazuje wysoką rozpuszczalność w pH 4,5 lub niższym oraz bio-odpowiednich środowiskach (przy pH 5,0 i 6,5). Jednoczesne podawanie rybocyklibu z produktami leczniczymi, które podnoszą pH w żołądku nie było oceniane w badaniu klinicznym; nie obserwowano jednak zmian we wchłanianiu rybocyklibu w analizie farmakokinetyki populacyjnej ani w analizach farmakokinetyki niekompartimentowej.

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a letrozolem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi i z analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak interakcji pomiędzy rybocyklibem a letrozolem po jednoczesnym podaniu tych produktów leczniczych.

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a anastrozolem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wskazują na brak klinicznie istotnych interakcji pomiędzy rybocyklibem a anastrozolem po jednoczesnym podaniu tych produktów leczniczych.

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wskazują na brak klinicznie istotnego wpływu fulwestrantu na ekspozycję na rybocyklib po jednoczesnym podaniu tych produktów leczniczych.

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a tamoksyfenem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wskazują, że ekspozycja na tamoksyfen zwiększyła się około 2-krotnie po jednoczesnym podaniu rybocyklibu i tamoksyfenu.

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Przewidywane interakcje

Antyarytmiczne produkty lecznicze i inne produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Kisqali z produktami leczniczymi o znanym potencjale wydłużania odstępu QT, takimi jak antyarytmiczne produkty lecznicze (w tym m.in. amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol) oraz innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (w tym m.in. chlorochiną, halofantryną, klarytromycyną, ciprofloksacyną, lewofloksacyną, azytromycyną, haloperydolem, metadonem, moksyflokscyną, beprydylem, pimozydem i ondansetronem podawanym dożylnie) (patrz punkt 4.4). Produkt Kisqali nie jest również zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 4.1, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt leczniczy Kisqali powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (np. podwójną barierę antykoncepcyjną) w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 dni po zakończeniu leczenia produktem Kisqali.

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży. Wyniki uzyskane u zwierząt wskazują, że rybocyklib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest podawany podczas ciąży (patrz punkt 5.3). Produkt Kisqali nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rybocyklib przenika do mleka ludzkiego. Nie ma danych dotyczących wpływu rybocyklibu na niemowlę karmione piersią lub wpływu rybocyklibu na wytwarzanie mleka. Rybocyklib i jego metabolity bez trudności przenikały do mleka karmiących szczurów. Pacjentki przyjmujące produkt Kisqali nie mogą karmić piersią przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu rybocyklibu na płodność. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że rybocyklib może zaburzać płodność samców posiadających zdolności reprodukcyjne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Kisqali może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby zachowali ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli odczuwają zmęczenie, zawroty głowy lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego w trakcie leczenia produktem Kisqali (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rak piersi we wczesnym stadium

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych, dla których częstość była większa w grupie stosującej produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) niż w grupie stosującej AI w monoterapii były: neutropenia, zakażenia, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, leukopenia i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Najczęściej występującymi ADRs w stopniu 3./4. (zgłaszanymi z częstością $> 2\%$) w zestawie danych, dla których częstość była większa w grupie stosującej produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) niż w grupie stosującej AI w monoterapii były: neutropenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby i leukopenia.

Zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 22,8% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w badaniu klinicznym III fazy.

Trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 19,7% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w badaniu klinicznym III fazy.

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, zakażenia, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, leukopenia, wymioty, ból głowy, zaparcie, łysienie, kaszel, wysypka, ból pleców, niedokrwistość i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Najczęściej występującymi ADRs w stopniu 3./4. (zgłaszanymi z częstością $>2\%$) w danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, leukopenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, zakażenia, ból pleców, niedokrwistość, uczucie zmęczenia, hipofosfatemia i wymioty.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 39,5% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego. Trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 8,7% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Rak piersi we wczesnym stadium

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych uzyskanych od 2 525 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z AI i którzy zostali włączeni do randomizowanego, otwartego badania klinicznego III fazy NATALEE.

Mediana czasu trwania ekspozycji na rybocyklib w badaniu wyniosła 33,0 miesiące, przy czym u 69,4% pacjentów ekspozycja trwała >24 miesiące, a 42,8% pacjentów ukończyło 36-miesięczny schemat leczenia rybocyklibem.

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1 065 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAI i MONALEESA-3.

Mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek w danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 19,2 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy.

ADRs występujące w badaniach klinicznych III fazy (Tabela 7) u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie częstości działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych fazy III oraz podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania	Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium przyjmujący dawkę początkową 400 mg rybocyklibu	Pacjenci z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi przyjmujący dawkę początkową 600 mg rybocyklibu
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia ¹	Zakażenia ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia, leukopenia	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia
Często	Niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia	Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	-	Zmniejszone łaknienie
Często	Hipokalcemia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie	Hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	Ból głowy, zawroty głowy
Często	Zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia oka		
Często	-	Nasilone łzawienie, suchość oka
Zaburzenia serca		
Często	-	Omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel	Duszność, kaszel
Często	Duszność, śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha ²	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha ² , zapalenie jamy ustnej, niestrawność
Często	Wymioty, zapalenie jamy ustnej ³	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	Hepatotoksyczność ⁴	Hepatotoksyczność ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie	Łysienie, wysypka ⁵ , świąd
Często	Wysypka ⁵ , świąd	Suchość skóry, rumień, bielactwo nabyte
Rzadko	-	Rumień wielopostaciowy
Nieznana	-	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	-	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia, osłabienie, gorączka	Uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka, osłabienie
Często	Obrzęk obwodowy, ból jamy ustnej i gardła	Ból jamy ustnej i gardła, suchość jamy ustnej

Badania diagnostyczne		
Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ⁶	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ⁶
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

¹ Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), posocznica (<1% tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi).

² Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

³ Zapalenie jamy ustnej w przypadku raka piersi we wczesnym stadium obejmuje: zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

⁴ Hepatotoksyczność: cytoliza wątrobowa, uszkodzenie komórek wątroby (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), polekowe uszkodzenie wątroby (<1% u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i jeden przypadek u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi).

⁵ Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

⁶ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

W badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (62,5%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 45,1% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI).

Wśród pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2., 3. lub 4., mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 0,6 miesiąca. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3. lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3.) wyniosła 0,3 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 0,3% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI. Odsetek przypadków zakończenia leczenia był mały (1,1%) u pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI (patrz punkt 4.2 i 4.4)

W badaniu III fazy u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (75,4%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 62,0% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym.

Wśród pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2., 3. lub 4., mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 17 dni. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3. lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3.) wyniosła 12 dni w grupie pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 1,7% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach III fazy. Częstość przypadków zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,8%) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Należy poinformować wszystkich pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki.

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących tylko AI (odpowiednio, 26,4% i 11,2%), przy czym więcej przypadków zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. zgłoszono w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI (odpowiednio, 8,6% i 1,7%). Równoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej wystąpiło u 8 pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI (u 6 pacjentów wartości AlAT lub AspAT powróciły do normy w ciągu 65 do 303 dni po odstawieniu produktu leczniczego Kisqali).

Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 12,4% pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (10,1%) i (lub) AspAT (6,8%). Dostosowanie dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 2,6% pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (1,9%) i (lub) AspAT (0,6%). Zakończenie leczenia produktem Kisqali z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę miało miejsce odpowiednio u 8,9% i 0,1% pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4).

W badaniu klinicznym III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium odnotowano 80,9% (165/204) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2 .) wyniosła 0,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI.

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 27,3% i 19,6%), przy czym więcej przypadków zdarzeń stopnia 3. lub 4. zgłoszono w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 13,2% i 6,1%). Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3. lub 4. (11,2% w porównaniu z 1,7%) i AspAT stopnia 3. lub 4. (7,8% w porównaniu z 2,1%) zgłoszono w grupie przyjmującej odpowiednio produkt Kisqali i placebo. Równoczesne zwiększenie aktywności AlAT i AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej i przy braku zastoju żółci, wystąpiło u 6 pacjentów (4 pacjentów w badaniu A2301 [MONALEESA-2], u których wartości te powróciły do normy w ciągu 154 dni i u 2 pacjentów w badaniu F2301 [MONALEESA-3], u których wartości te powróciły do normy odpowiednio po 121 i 532 dniach, po odstawieniu produktu leczniczego Kisqali). Takich przypadków nie zgłaszano w badaniu E2301 (MONALEESA-7).

Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia i (lub) dostosowania dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 12,3% pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi z grupy przyjmującej produkt Kisqali w którymkolwiek

leczeniu skojarzonym, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (7,9%) i (lub) AspAT (7,3%). Leczenie produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę zakończono odpowiednio u 2,4% i 0,3% pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4).

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi odnotowano 70,9% (90/127) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 92 dni w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2 .) wyniosła 21 dni w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zdarzenia wydłużenia odstępu QT zgłoszono u 5,3% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Kisqali w skojarzeniu z AI oraz u 1,4% pacjentów otrzymujących tylko AI. W grupie otrzymującej produkt Kisqali w skojarzeniu z AI zdarzenia wydłużenia odstępu QT były widoczne głównie jako wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (4,3%), co było jedynym potwierdzonym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Kisqali. Przerwanie leczenia z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdleń zgłoszono u 1,1% pacjentów leczonych produktem Kisqali. Dostosowanie dawki z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych produktem Kisqali.

Centralna analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 10 pacjentów (0,4%) i 4 pacjentów (0,2%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI i w grupie otrzymującej tylko AI. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) dostosowaniu dawki. Zmianę odstępu QTcF >60 ms względem wartości początkowej obserwowano u 19 pacjentów (0,8%) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, a odstęp QTcF >500 ms po odnotowaniu wartości początkowej obserwowano u 3 pacjentów (0,1%) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI.

W badaniu E2301 (MONALEESA-7) u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen plus placebo niż w podgrupie stosującej NSAI plus placebo, sugerując, że to sam tamoksyfen wywierał efekt wydłużenia QTcF mogący przyczyniać się do wartości QTcF obserwowanych w grupie stosującej produkt Kisqali plus tamoksyfen. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfen i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAI (patrz punkt 5.2). Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali plus tamoksyfen oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali plus NSAI. Produkt leczniczy Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych III fazy przynajmniej jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT (w tym wydłużenie odstępu QT potwierdzone w EKG i omdlenie) wystąpiło u 9,3% pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi z grup leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem oraz u 3,5% pacjentów z grup leczonych placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Przegląd danych z zapisów EKG wykazał, że u 15 pacjentów (1,4%) wartość QTcF była większa niż 500 ms w stosunku do wyniku wyjściowego, a u 61 pacjentów (5,8%) odstępy QTcF były dłuższe od wyjściowych o ponad 60 ms. Nie zgłoszono przypadków częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Wstrzymanie leczenia/dostosowanie dawki zgłoszono u 2,9% pacjentów z grupy leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdlenia.

Analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 55 pacjentów (5,2%) i 12 pacjentów (1,5%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupach leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem i w grupach otrzymujących placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni niezależnie od stosowanego leczenia skojarzonego, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczenie rybocyklibem zastosowano u 983 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz u 71 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badania nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.1).

W trzech badaniach rejestracyjnych rybocyklib podawano 341 pacjentom z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 97 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badań tych nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.1). Stwierdzono korelację pomiędzy początkowym stopniem zaburzeń czynności nerek a wartościami kreatyniny we krwi podczas leczenia. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania wydłużenia odstępu QT i małopłytkowości. Zalecenia dotyczące kontrolowania i dostosowania dawki z powodu tych działań toksycznych, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Istnieje tylko ograniczone doświadczenie dotyczące zgłoszonych przypadków przedawkowania produktu Kisqali. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić takie objawy, jak nudności i wymioty. Ponadto mogą wystąpić toksyczne działania hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość) i możliwe wydłużenie odstępu QT. W każdym przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące w zależności od potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EF02

Mechanizm działania

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC₅₀) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6

reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, pRb).

W warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb skutkując zatrzymaniem fazy G1 cyklu komórkowego, zmniejszoną proliferacją i fenotypem starzenia się w modelach pochodzących od raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb.

Badania *in vivo* wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. Po podaniu pacjentom rybocyklib może mieć także działanie immunomodulujące, zmniejszając liczbę limfocytów T regulatorowych i względne stężenia limfocytów T CD3+. Ponadto, w warunkach *in vivo* przeciwnowotworowe działanie rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem było oceniane u myszy z niedoborem odporności, które otrzymały heteroprzeszczep ludzkiego raka piersi ZR751 ER+ i leczenie skojarzone z fulwestrantem spowodowało całkowite zahamowanie wzrostu guza.

W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych. W przedklinicznych modelach testowanych dotychczas, nienaruszone białko pRb było wymagane do aktywności rybocyklibu.

Elektrofizjologia serca

Seryjne, potrójne zapisy EKG zbierano po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym, aby ocenić wpływ rybocyklibu na odstęp QTc u pacjentów z zaawansowanym rakiem. Analiza właściwości farmakokinetycznych-farmakodynamicznych objęła łącznie 997 pacjentów leczonych rybocyklibem w dawkach od 50 do 1 200 mg. Wyniki analizy sugerowały, że rybocyklib powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc.

U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi oszacowana średnia zmiana QTcF względem wartości wyjściowej po zastosowaniu produktu Kisqali w dawce 600 mg w skojarzeniu z NSAI lub fulwestrantem wyniosła odpowiednio 22,0 ms (90% CI: 20,56; 23,44) i 23,7 ms (90% CI: 22,31; 25,08) przy średniej geometrycznej C_{max} w stanie stacjonarnym w porównaniu do 34,7 ms (90% CI: 31,64; 37,78) w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium występuje podobne wydłużenie odstępu QTc zależne od stężenia. Szacuje się, że średnia zmiana QTcF względem wartości początkowej będzie mniejsza u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczonych produktem Kisqali w dawce 400 mg w porównaniu z pacjentami z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi leczonych produktem Kisqali w dawce 600 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi we wczesnym stadium

Badanie CLEE011O12301C (NATALEE)

Produkt leczniczy Kisqali był oceniany w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w leczeniu kobiet w okresie przed-/okołomenopauzalnym i mężczyzn z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi stopnia II lub III w systemie oceny anatomicznej rozległości guzów, niezależnie od statusu węzłów chłonnych, o wysokim ryzyku nawrotu,

w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI, letrozolem lub anastrozolem) w porównaniu z leczeniem samym AI, który klasyfikowano jako:

- stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub
- stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występuje zajęcie węzłów lub
 - nie występuje zajęcie węzłów i stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3 lub
 - stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki67 $\geq 20\%$
 - wysokie ryzyko w wyniku badania sygnatury genowej

Kobiety w okresie przedmenopauzalnym i mężczyźni otrzymywali także goserelinę. Stosując kryteria TNM, do badania NATALEE włączono pacjentów z dowolnym zajęciem węzłów chłonnych lub w przypadku braku zajęcia węzłów chłonnych z guzem wielkości >5 cm lub z guzem wielkości 2-5 cm w stopniu 2. (i wysokim ryzyku genomowym lub Ki67 $\geq 20\%$) lub w stopniu 3.

Łącznie 5 101 pacjentów, w tym 20 mężczyzn, przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Kisqali w dawce 400 mg i AI (n=2 549) lub tylko AI (n=2 552). Randomizację do grup leczenia poddano stratyfikacji uwzględniającej stopień w systemie oceny anatomicznej rozległości guzów (grupa II [n=2 154 (42,2%)] w porównaniu z grupą III [n=2 947 (57,8%)]), wcześniejsze leczenie (chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa Tak [n=4 432 (86,9%)] w porównaniu z Nie [n=669 (13,1%)]), stan ze względu na menopauzę (kobiety przed menopauzą i mężczyźni [n=2 253 (44,2%)] w porównaniu z kobietami po menopauzie [n=2 848 (55,8%)] i region (Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania [n=3 128 (61,3%)] w porównaniu z resztą świata [n=1 973 (38,7%)]). Produkt Kisqali był podawany doustnie w dawce 400 mg raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następowało 7 dni bez leczenia, w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub anastrozolem w dawce 1 mg doustnie raz na dobę przez 28 dni. Goserelinę podawano w dawce 3,6 mg w postaci implantu wstrzykiwanego podskórnie w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie produktem Kisqali kontynuowano do czasu ukończenia 3-letniego okresu leczenia liczonego od daty randomizacji (około 39 cykli).

Mediana wieku pacjentów włączonych do tego badania wyniosła 52 lata (zakres 24 do 90). 15,2% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym, w tym 123 pacjentów (2,4%) było w wieku 75 lat i starszym. Włączeni pacjenci byli rasy białej (73,4%), żółtej (13,2%) i czarnej lub byli Afroamerykanami (1,7%). Stan sprawności u wszystkich pacjentów wynosił 0 lub 1. W okresie 12 miesięcy poprzedzających przystąpienie do badania łącznie 88,2% pacjentów otrzymało chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, a 71,6% pacjentów otrzymało leczenie hormonalne w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free survival*, iDFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia: miejscowej inwazyjnej wznowy w piersi, regionalnej wznowy inwazyjnej, wznowy odległej, zgonu (z dowolnej przyczyny), inwazyjnego raka w drugiej piersi lub drugiego pierwotnego raka inwazyjnego niebędącego rakiem piersi (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego raka skóry).

Pierwszorzędowny punkt końcowy badania został osiągnięty w analizie pierwotnej (punkt odcięcia 11 stycznia 2023 r.). Statystycznie istotną poprawę w iDFS (HR: 0,748, 95% CI: 0,618; 0,906; wartość p w jednostronnym stratyfikowanym logarytmicznym teście rang: 0,0014) wykazano u pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w porównaniu z leczeniem samym AI. Spójne wyniki zaobserwowano we wszystkich podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania anatomicznego, status menopauzalny, region, status węzłów chłonnych, wiek, rasę, wcześniejsze chemioterapie adjuwantowe/neoadjuwantowe lub terapie hormonalne.

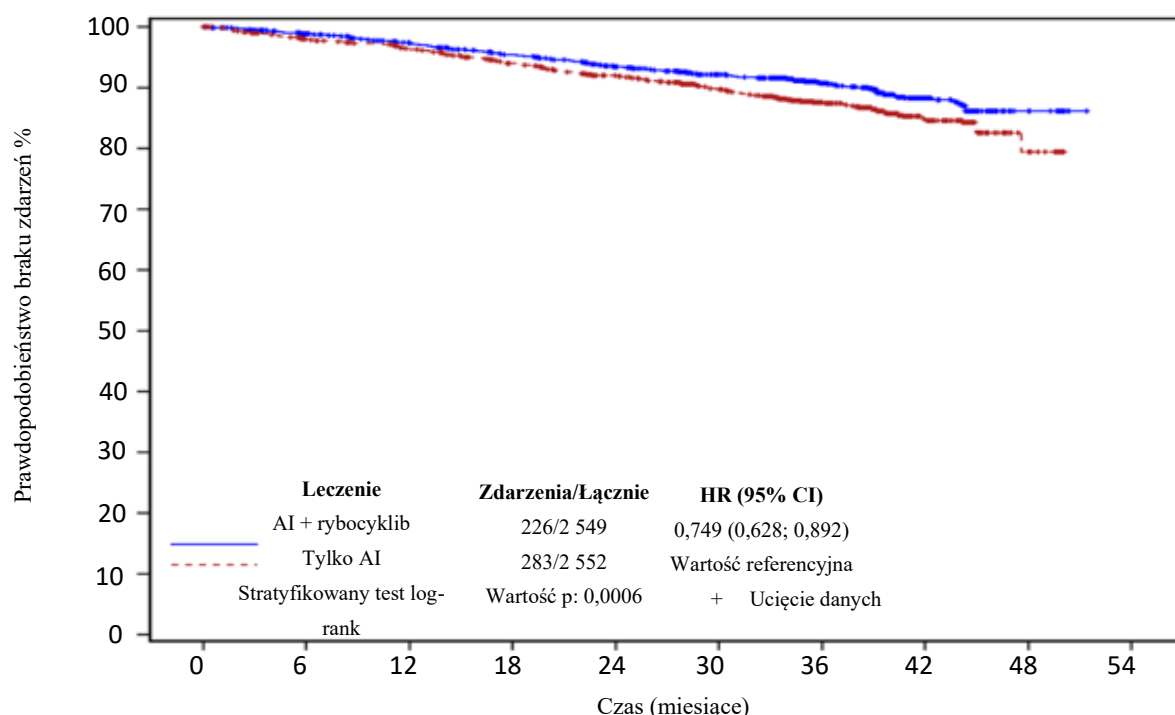
Dane z dalszej analizy (punkt odcięcia 21 lipca 2023 r.) przedstawiono w Tabeli 8, krzywą Kaplana-Meiera ilustrującą iDFS przedstawiono na Rycinie 1. Mediana czasu leczenia w chwili

przeprowadzania końcowej analizy iDFS wynosiła około 30 miesięcy z medianą czasu obserwacji iDFS wynoszącą 33,3 miesiąca w dwóch grupach badanych. Dane dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) nie są dojrzałe. Zmarło łącznie 172 pacjentów (3,5%) (83/2 525 w grupie rybocyklibu w porównaniu z 89/2 442 w grupie leczenia samym AI, HR 0,892, 95 CI: 0,661, 1 203).

Tabela 8 NATALEE – Wyniki skuteczności (iDFS) na podstawie oceny badacza (FAS) (punkt odcięcia 21 lipca 2023 r.)

	Kisqali w skojarzeniu z AI* N=2 549	AI N=2 552
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS^a)		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
Wartość p ^b	0,0006	
iDFS po 36 miesiącach (%; 95% CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI=przedział ufności; N=liczba pacjentów.		
^a iDFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia: miejscowej wznowy inwazyjnej w piersi, regionalnej wznowy inwazyjnej, wznowy odległej, zgonu (z dowolnej przyczyny), inwazyjnego raka drugiej piersi lub drugiego pierwotnego inwazyjnego raka nie dotyczącego piersi (z wyjątkiem podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego raka skóry)		
^b nominalna wartość p otrzymana z jednostronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang.		
* Letrozol lub anastrozol		

Rycina 1 Badanie NATALEE – krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca iDFS na podstawie oceny badacza (punkt odcięcia 21 lipca 2023 r.)



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

AI = inhibitor aromatazy (letrozol lub anastrozol)

Wartość p z jednostronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang.

Odnotowano 204 (8,0%) zdarzenia dotyczące odległego przeżycia wolnego od choroby (ang. *distant disease-free survival*, DDFS) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI w porównaniu z 256 (10%) zdarzeniami w grupie leczonej tylko AI (HR: 0,749, 95% CI: 0,623, 0,900).

Zaawansowany rak piersi

Badanie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Produkt Kisqali oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które nie były wcześniej leczone z powodu zaawansowanego raka. Produkt Kisqali stosowano w skojarzeniu z letrozolem lub stosowano letrozol w monoterapii.

Łącznie 668 pacjentek przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup, w których przyjmowano produkt Kisqali w dawce 600 mg w skojarzeniu z letrozolem (n=334) lub placebo w skojarzeniu z letrozolem (n=334). Stratyfikacji dokonano według obecności przerzutów do wątroby i (lub) płuc (Tak [n=292 (44%)] lub Nie [n=376 (56%)]). Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były zrównoważone i porównywalne pomiędzy grupami badawczymi. Produkt Kisqali podawano doustnie w dawce 600 mg na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następowało 7 dni przerwy w leczeniu, w skojarzeniu z letrozolem podawanym w dawce 2,5 mg raz na dobę przez 28 dni. Pacjentki nie mogły przejść z grupy przyjmującej placebo do grupy przyjmującej produkt Kisqali w trakcie badania lub po stwierdzeniu postępu choroby.

Mediana wieku pacjentek biorących udział w badaniu wyniosła 62 lata (zakres od 23 do 91 lat). 44,2% pacjentek było w wieku 65 lat i starszych, w tym 69 pacjentek było starszych niż 75 lat. Pacjentki biorące udział w badaniu należały do rasy białej (82,2%), żółtej (7,6%) i czarnej (2,5%). U wszystkich pacjentek stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 lub 1. W grupie otrzymującej produkt Kisqali 46,6% pacjentek otrzymało chemioterapię w schemacie neoadjuwantowym lub adjuwantowym, a u 51,3% pacjentek zastosowano leczenie hormonalne w schemacie neoadjuwantowym lub adjuwantowym przed rozpoczęciem udziału w badaniu. U 34,1% pacjentek chorobę rozpoznano *de novo*. U 22,0% pacjentek choroba zajęła tylko kości, a u 58,8% pacjentek choroba zajęła narządy trzewne. Pacjentki otrzymujące wcześniej leczenie (neo)adjuwantowe anastrozolem lub letrozolem musiały ukończyć to leczenie przynajmniej 12 miesięcy przed losowym przydziałem do grup badanych.

Analiza pierwotna

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania został osiągnięty w trakcie planowanej analizy etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 80% zdarzeń docelowego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (*ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST w. 1.1*), na podstawie oceny dokonanej przez badacza w całej populacji (wszystkie zrandomizowane pacjentki) i potwierdzonej w niezależnej centralnej ocenie radiologicznej przy zaślepieniu przydziału do grup leczenia.

Wyniki skuteczności wykazały statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentek przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do pacjentek przyjmujących placebo w skojarzeniu z letrozolem w całej analizowanej grupie (współczynnik ryzyka 0,556; 95% CI: 0,429; 0,720; wartość p w jednostronnym stratyfikowanym logarytmicznym teście rang 0,00000329) z istotnym klinicznie skutkiem leczenia.

Dane z oceny ogólnego stanu zdrowia/jakości życia nie wykazywały istotnych różnic pomiędzy produktem Kisqali w skojarzeniu z letrozolem a placebo w skojarzeniu z letrozolem.

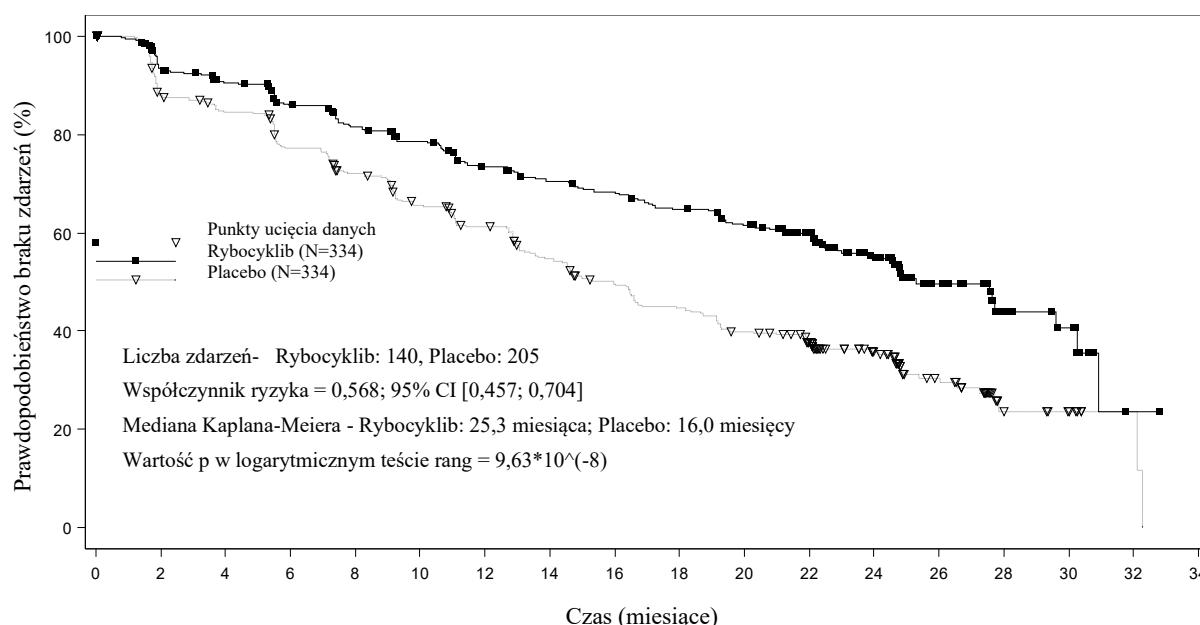
Bardziej aktualne dane dotyczące skuteczności (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.) przedstawiono w Tabelach 9 i 10.

Mediana PFS wyniosła 25,3 miesiąca (95% CI: 23,0; 30,3) u pacjentek leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem i 16,0 miesięcy (95% CI: 13,4; 18,2) u pacjentek z grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z letrozolem. 54,7% pacjentek przyjmujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem zostało ocenionych jako pacjentki bez postępu choroby po 24 miesiącach w porównaniu z 35,9% pacjentek z grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Tabela 9 MONALEESA-2 - Wyniki dotyczące skuteczności (PFS) na podstawie oceny radiologicznej dokonanej przez badacza (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)

	Aktualizacja analizy	
	Kisqali w skojarzeniu z letrozolem n=334	Placebo w skojarzeniu z letrozolem n=334
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
Wartość p ^a	9,63×10 ⁻⁸	
CI=przedział ufności; n=liczba pacjentów		
^a wartość p obliczono w jednostronnym stratyfikowanym logarytmicznym teście rang.		

Rycina 2 MONALEESA-2 - Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS na podstawie oceny badacza (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)



Liczba pacjentek nadal narażonych na ryzyko																		
Czas	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Rybocyklib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Przeprowadzono serię analiz PFS w predefiniowanych podgrupach na podstawie czynników rokowniczych i charakterystyki wyjściowej, aby sprawdzić wewnętrzną spójność efektów leczenia. Obniżenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść leczenia produktem Kisqali w skojarzeniu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, rasę, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową lub neoadjuwantową bądź leczenie hormonalne, zajęcie wątroby i (lub) płuc oraz przerzuty tylko do kości. Było to wyraźne w przypadku pacjentek z przerzutami do wątroby i (lub) płuc (HR 0,561 [95% CI: 0,424; 0,743], mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [mPFS] 24,8 miesiąca dla grupy przyjmującej produkt Kisqali w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z 13,4 miesiąca dla grupy przyjmującej sam letrozol lub bez przerzutów do wątroby i (lub) płuc (HR 0,597 [95% CI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 miesiąca w porównaniu z 18,2 miesiąca).

W Tabeli 10 przedstawiono uaktualnione wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie i odsetka korzyści klinicznych.

Tabela 10 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MONALEESA-2 (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)

Analiza	Kisqali plus letrozol (%, 95% CI)	Placebo plus letrozol (%, 95% CI)	Wartość p ^c
Cała analizowana grupa	n=334	n=334	
Całkowity odsetek odpowiedzi^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Odsetek korzyści klinicznych^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pacjenci z chorobą mierzalną	n=257	n=245	
Całkowity odsetek odpowiedzi^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Odsetek korzyści klinicznych^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR: Całkowity odsetek odpowiedzi = odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą + z odpowiedzią częściową ^b CBR: Odsetek korzyści klinicznych = odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową (+ choroba stabilna lub odpowiedź niepełna/choroba niepostępująca przez ≥24 tygodnie) ^c wartości p obliczono w jednostronnym teście chi-kwadrat Cochrań-Mantela-Haenszela.			

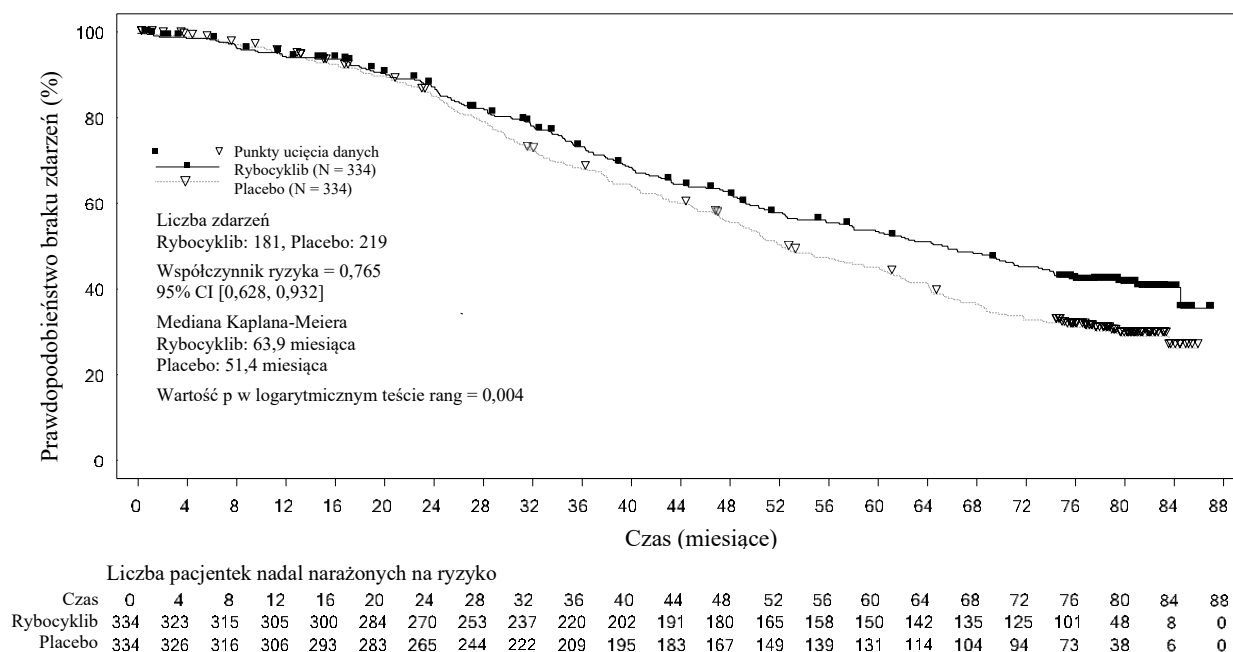
Końcowa analiza OS

Wyniki tej końcowej analizy OS uwzględniającej całkowitą populację badania przedstawiono w Tabeli 11 i na Rycinie 3.

Tabela 11 MONALEESA-2 – Wyniki skuteczności (OS) (punkt odcięcia 10 czerwca 2021 r.)

Przeżycie całkowite, całkowita populacja badania	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Liczba zdarzeń – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
Wartość p ^b	0,004	
Odsetek bez zdarzeń OS, (%) (95% CI)		
24 miesiące	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 miesięcy	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 miesiące	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
CI=przedział ufności		
^a Hazard względny obliczono z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją		
^b Wartość p obliczono w jednostronnym teście log-rang (p<0,0219 dla potwierdzenia większej skuteczności). Stratyfikacja uwzględniała obecność przerzutów do płuc i (lub) wątroby według IRT		

Rycina 3 MONALEESA-2 – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w całkowitej populacji badania (punkt odcięcia 10 czerwca 2021 r.)



Test log-rang i model proporcjonalnych hazardów Coxa są stratyfikowane w zależności od obecności przerzutów do wątroby i (lub) płuc według IRT.

Jednostronną wartość p obliczono w stratyfikowanym teście log-rang.

Badanie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Produkt leczniczy Kisqali był oceniany w randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w leczeniu kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym chorych na HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych w skojarzeniu z NSAI lub z tamoksyfenem, w skojarzeniu z gosereliną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z NSAI lub z tamoksyfenem, w skojarzeniu z gosereliną. Pacjentki uczestniczące w badaniu MONALEESA-7 nie otrzymywały wcześniej terapii hormonalnej z powodu zaawansowanego raka piersi.

Łącznie 672 pacjentki zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej albo produkt Kisqali w dawce 600 mg plus NSAI/tamoksyfen plus goserelina (n=335), albo placebo plus NSAI/tamoksyfen plus goserelina (n=337), ze stratyfikacją uwzględniającą: obecność przerzutów do wątroby i (lub) płuc (Tak [n=344 (51,2%)] w porównaniu z Nie [n=328 (48,8%)]), wcześniejszą chemioterapię z powodu choroby zaawansowanej (Tak [n=120 (17,9%)] w porównaniu z Nie [n=552 (82,1%)] i lek hormonalny stosowany w leczeniu skojarzonym (NSAI i goserelina [n=493 (73,4%)] w porównaniu z tamoksyfenem i gosereliną [n=179 (26,6%)]). Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były wyważone i porównywalne pomiędzy grupami terapeutycznymi. Produkt Kisqali był podawany doustnie w dawce 600 mg na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następowało 7 dni przerwy, w skojarzeniu z NSAI (letrozol w dawce 2,5 mg lub anastrozol w dawce 1 mg) lub tamoksyfenem (20 mg) podawanymi doustnie raz na dobę przez 28 dni i gosereliną (3,6 mg) podawaną podskórnie co 28 dni aż do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pacjentki nie mogły zmieniać leczenia z placebo na produkt Kisqali podczas badania lub po progresji choroby. Zmiana leków hormonalnych stosowanych w terapii skojarzonej również nie była dozwolona.

Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 44 lata (zakres 25-58), a 27,7% pacjentek było w wieku poniżej 40 lat. Większość włączonych pacjentek była rasy kaukaskiej (57,7%), żółtej (29,5%) lub czarnej (2,8%) i u niemal wszystkich pacjentek (99,0%) wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu 14% z tych 672 pacjentek otrzymywało wcześniej chemioterapię z powodu choroby rozsianej, 32,6% pacjentek

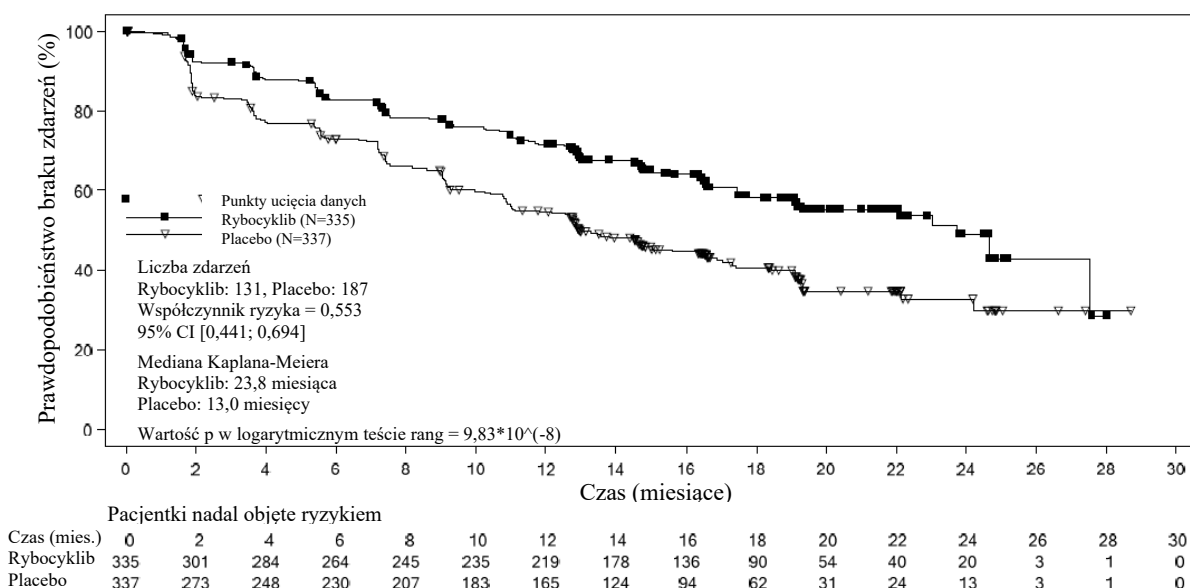
otrzymywało chemioterapię w leczeniu adjuwantowym, a 18% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym; 39,6% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną w leczeniu adjuwantowym, a 0,7% w leczeniu neoadjuwantowym. W badaniu E2301 u 40,2% pacjentek występowała choroba rozsiana *de novo*, u 23,7% występowała choroba ograniczona do kości, a u 56,7% choroba z zajęciem narządów trzewnych.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej po wystąpieniu 318 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w oparciu o ocenę badacza według kryteriów RECIST w. 1.1 w pełnej analizowanej grupie (wszystkie pacjentki losowo przydzielone do grup terapeutycznych). Wyniki dotyczące skuteczności w analizie pierwotnej były poparte wynikami PFS uzyskanymi na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej dokonanej bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych. Mediana czasu obserwacji w chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS wyniosła 19,2 miesiąca.

W całej populacji badania wyniki dotyczące skuteczności wykazywały statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do PFS u pacjentek otrzymujących produkt Kisqali plus NSAI/tamoksyfen plus goserelinę w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo plus NSAI/tamoksyfen plus goserelinę (współczynnik ryzyka 0,553, 95% CI: 0,441, 0,694, wartość p w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją wyniosła $9,83 \times 10^{-8}$) przy klinicznie znaczącym wpływie leczenia. Mediana PFS wyniosła 23,8 miesiąca (95% CI: 19,2; NE) u pacjentek leczonych produktem Kisqali plus NSAI/tamoksyfenem plus gosereliną oraz 13,0 miesiące (95% CI: 11,0; 16,4) u pacjentek otrzymujących placebo plus NSAI/tamoksyfen plus goserelinę.

Rozkład PFS został podsumowany za pomocą krzywej Kaplana-Meiera dla PFS na Rycinie 4.

Rycina 4 MONALEESA-7 – wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w całej populacji na podstawie oceny badacza



Wyniki dotyczące PFS oparte na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej dokonanej przy braku znajomości przydziału do grup leczenia i obejmujące losowo dobraną podgrupę około 40% pacjentek poddanych randomizacji potwierdzały wyniki pierwotnej analizy skuteczności opartej na ocenie badacza (współczynnik ryzyka 0,427; 95% CI: 0,288; 0,633).

W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były gotowe, przy 89 (13%) zgonach (HR 0,916 [95% CI: 0,601; 1,396]).

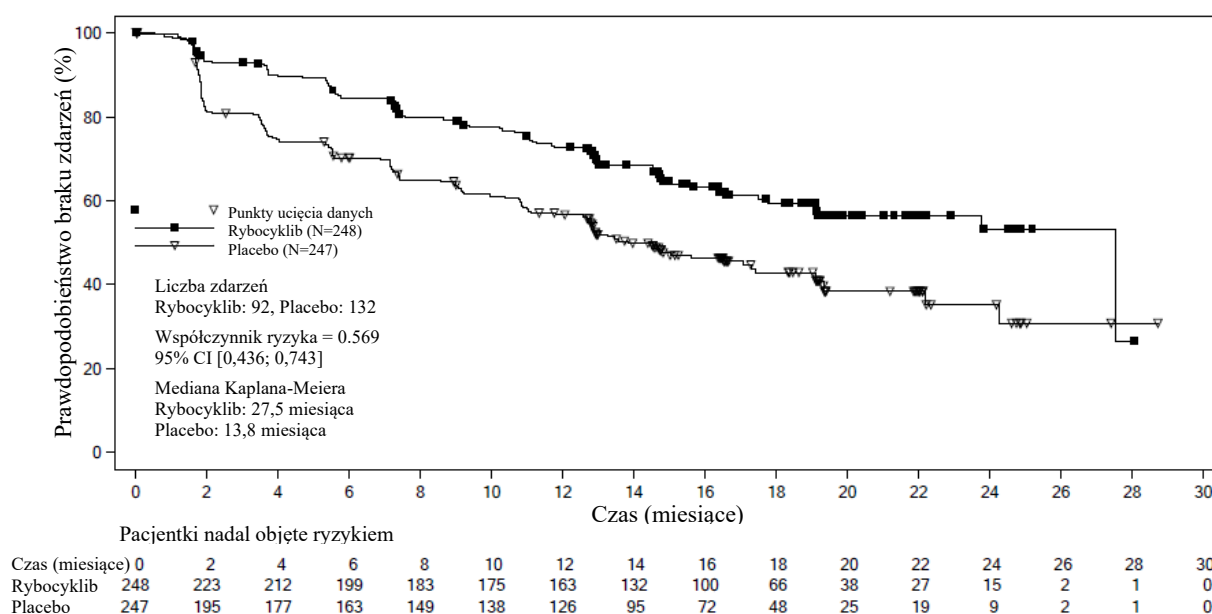
Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) według oceny badacza w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1. był większy w grupie otrzymującej produkt Kisqali (40,9%; 95% CI: 35,6; 46,2) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (29,7%; 95% CI: 24,8; 34,6, $p=0,00098$). Obserwowany odsetek korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR) był większy w grupie otrzymującej produkt Kisqali (79,1%; 95% CI: 74,8; 83,5) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (69,7%; 95% CI: 64,8; 74,6, $p=0,002$).

W analizie predefiniowanej podgrupy obejmującej 495 pacjentek, które otrzymywały produkt Kisqali lub placebo w skojarzeniu z NSAI plus gosereliną, mediana PFS wyniosła 27,5 miesiąca (95% CI: 19,1; NE) w podgrupie otrzymującej produkt Kisqali plus NSAI i 13,8 miesiąca (95% CI: 12,6; 17,4) w podgrupie otrzymującej placebo plus NSAI [HR: 0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Wyniki dotyczące skuteczności zostały podsumowane w Tabeli 12, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Rycinie 5.

Tabela 12 MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (PFS) u pacjentek, które otrzymywały NSAI

	Kisqali plus NSAI plus goserelina N=248	Placebo plus NSAI plus goserelina N=247
Przeżycie wolne od progresji choroby ^a		
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI=przedział ufności; N=liczba pacjentek; NE = Niemożliwe do oszacowania.		
^a PFS na podstawie oceny radiologicznej dokonanej przez badacza		

Rycina 5 MONALEESA-7 – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza, u pacjentek, które otrzymywały NSAI



Wyniki dotyczące skuteczności dla całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i odsetka korzyści klinicznej (CBR) na podstawie oceny badacza dokonanej w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1 zostały przedstawione w Tabeli 13.

Tabela 13 MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza u pacjentek, które otrzymywały NSAI

Analiza	Kisqali plus NSAI plus goserelina (%, 95% CI)	Placebo plus NSAI plus goserelina (%, 95% CI)
Pełna analizowana grupa	N=248	N=247
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Odsetek korzyści klinicznej (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Pacjentki z chorobą mierzalną	n=192	n=199
Całkowity odsetek odpowiedzi^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Odsetek korzyści klinicznej^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową ^b CBR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową + (choroba stabilna lub odpowiedź niepełna/choroba niepostępująca przez ≥24 tygodnie)		

Wyniki uzyskane w podgrupie otrzymującej produkt Kisqali plus NSAI były spójne we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, rasę, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową/neoadjuwantową lub terapię hormonalne, zajęcie wątroby i (lub) płuc oraz chorobę rozsianą ograniczoną do kości.

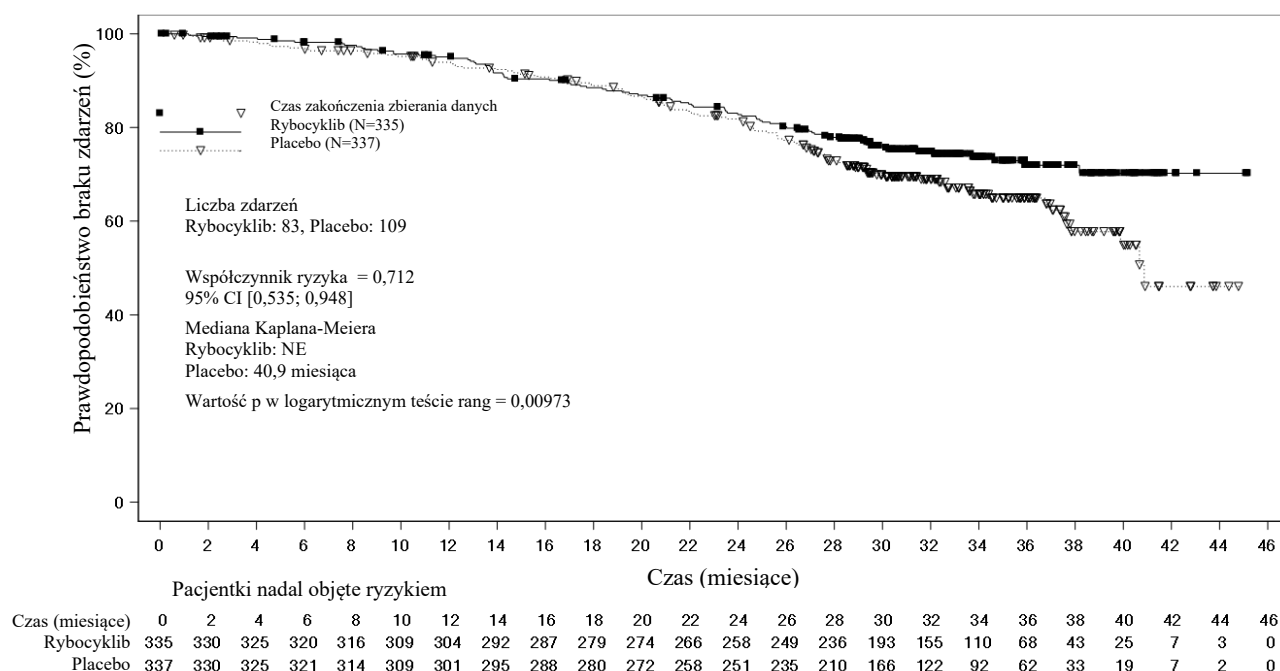
W Tabeli 14 oraz na Rycinach 6 i 7 przedstawiono nowszą aktualizację danych dotyczących przeżycia całkowitego (data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.).

W drugiej analizie OS badanie osiągnęło swój najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy wykazując statystycznie znamienne poprawę OS.

Tabela 14 MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (OS) (punkt odcięcia danych 30 listopada 2018 r.)

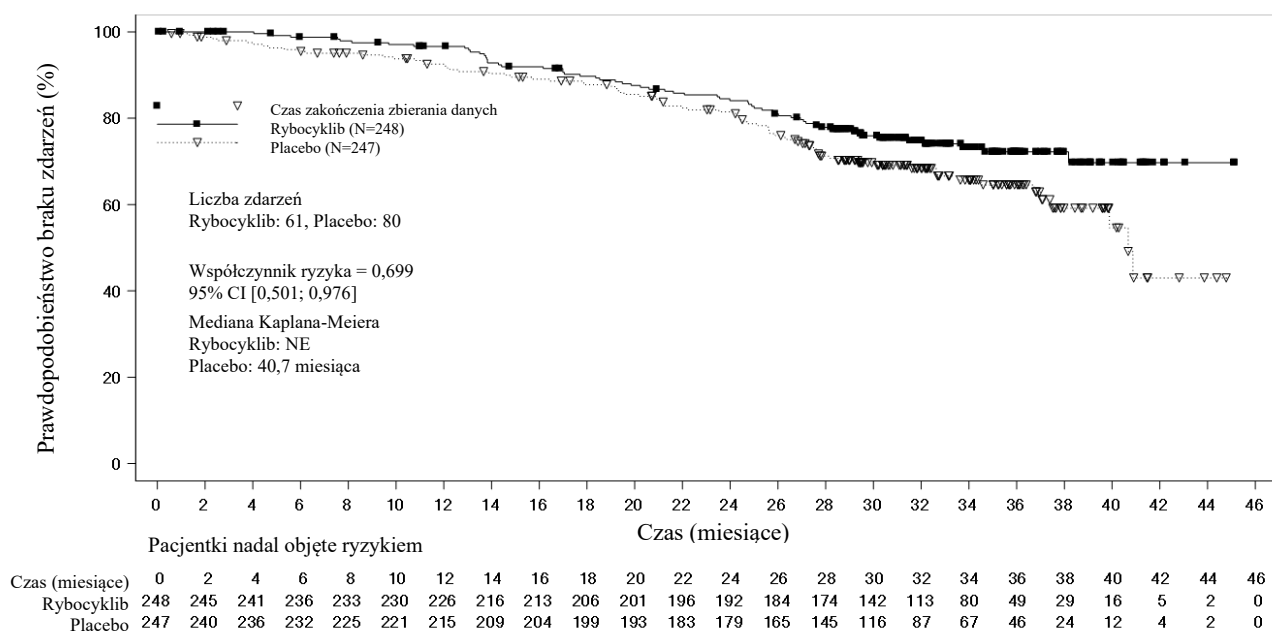
	Analiza zaktualizowana	
Przeżycie całkowite, cała populacja badania	Kisqali 600 mg N=335	Placebo N=337
Liczba zdarzeń – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
Wartość p ^a	0,00973	
Przeżycie całkowite, podgrupa NSAI	Kisqali 600 mg n=248	Placebo n=247
Liczba zdarzeń – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI=przedział ufności, NE=niemożliwe do oszacowania, N=liczba pacjentek; ^a wartość p obliczano w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją uwzględniającą przerzuty do płuc i (lub) wątroby, wcześniejszą chemioterapię z powodu choroby zaawansowanej oraz lek hormonalny wg IRT (interaktywnego systemu odpowiedzi)		

Rycina 6 MONALEESA-7 – Wykres Kaplana Meiera przedstawiający ostateczną analizę OS (data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.)



Logarytmiczny test rang i model Coxa zostały poddane stratyfikacji uwzględniającej obecność przerzutów do płuc i (lub) wątroby, wcześniejszą chemioterapię z powodu choroby zaawansowanej oraz lek hormonalny stosowany w terapii skojarzonej według IRT

Rycina 7 MONALEESA-7 – Wykres Kaplana Meiera przedstawiający ostateczną analizę OS, u pacjentek otrzymujących NSAI (data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.)



Współczynnik ryzyka został obliczony na podstawie niestratyfikowanego modelu Coxa.

Ponadto, prawdopodobieństwo progresji podczas kolejnej linii terapii lub zgonu (PFS2) u pacjentek, które wcześniej otrzymały rybocyklib w tym badaniu było mniejsze w porównaniu z pacjentkami z grupy placebo, przy HR = 0,692 (95% CI: 0,548; 0,875) w całej populacji badania. Mediana PFS2 wyniosła 32,3 miesiąca (95% CI: 27,6; 38,3) w grupie placebo i nie została osiągnięta (95% CI: 39,4; NE) w grupie leczonej rybocyklibem. Podobne wyniki obserwowano w podgrupie NSAI, przy HR =

0,660 (95% CI: 0,503; 0,868) i medianie PFS2 = 32,3 miesiąca (95% CI: 26,9; 38,3) w grupie placebo w porównaniu z brakiem osiągnięcia mediany (95% CI: 39,4; NE) w grupie otrzymującej rybocyklib.

Badanie CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Produkt leczniczy Kisqali był oceniany w kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją w stosunku 2:1, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 726 kobiet w wieku pomenopauzalnym chorych na HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które nie otrzymywały wcześniej leczenia hormonalnego lub otrzymywały tylko jeden rzut leczenia hormonalnego w skojarzeniu z fulwestrantem, w porównaniu z monoterapią fulwestrantem.

Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 63 lata (zakres 31-89). 46,7% pacjentek miało 65 lub więcej lat, w tym 13,8% pacjentek miało 75 lub więcej lat. Pacjentki włączone do badania były rasy kaukaskiej (85,3%), żółtej (8,7%) lub czarnej (0,7%) i u niemal wszystkich pacjentek (99,7%) stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. Do tego badania włączono pacjentki otrzymujące leczenie pierwszego i drugiego rzutu (z których u 19,1% występowała choroba rozsiana *de novo*). Przed rozpoczęciem udziału w badaniu 42,7% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu adjuwantowym, a 13,1% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym; 58,5% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną w leczeniu adjuwantowym, 1,4% pacjentek otrzymywało terapię hormonalną w leczeniu neoadjuwantowym, a 21% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną z powodu zaawansowanego raka piersi. W badaniu F2301 u 21,2% pacjentek występowała choroba ograniczona do kości, a u 60,5% choroba z zajęciem narządów trzewnych.

Analiza pierwotna

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej po wystąpieniu 361 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (PFS) w oparciu o ocenę badacza i przy użyciu kryteriów RECIST w. 1.1 w pełnej analizowanej grupie (wszystkie pacjentki losowo przydzielone do grup terapeutycznych, data zakończenia zbierania danych 03 listopada 2017 r.). Mediana czasu obserwacji w chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS wyniosła 20,4 miesiąca.

W pełnej analizowanej grupie wyniki pierwotnej oceny skuteczności wykazywały statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do PFS u pacjentek otrzymujących produkt Kisqali plus fulwestrant w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo plus fulwestrant (współczynnik ryzyka 0,593, 95% CI: 0,480, 0,732, wartość p w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją wyniosła $4,1 \times 10^{-7}$) przy szacunkowym 41% zmniejszeniu względnego ryzyka progresji lub zgonu na korzyść grupy otrzymującej produkt Kisqali plus fulwestrant.

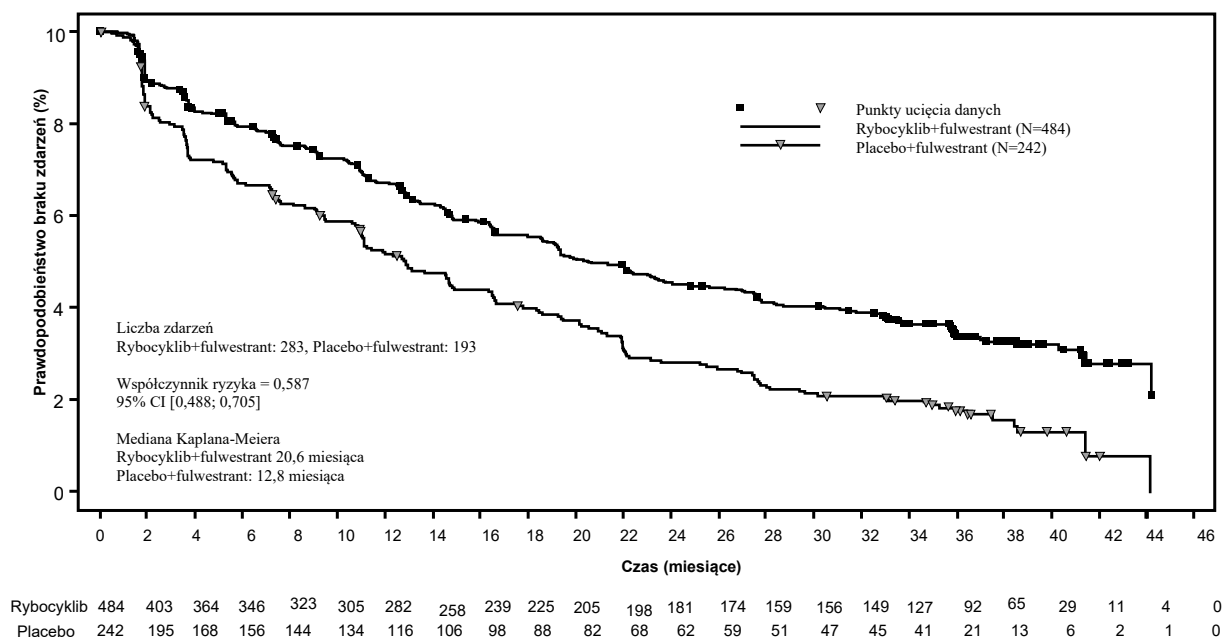
Wyniki pierwotnej oceny skuteczności zostały poparte wynikami audytu przeprowadzonego centralnie w odniesieniu do 40% badań obrazowych wybranych losowo w ramach niezależnej centralnej oceny radiologicznej dokonanej bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (współczynnik ryzyka = 0,492; 95% CI: 0,345; 0,703).

Dokonano opisowej aktualizacji PFS w chwili przeprowadzania drugiej etapowej analizy OS, a zaktualizowane wyniki PFS w całej populacji badania i w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne zostały przedstawione w Tabeli 15 oraz na krzywej Kaplana-Meiera pokazanej na Rycinie 8.

Tabela 15 MONALEESA-3 (F2301) – Zaktualizowane wyniki dotyczące PFS na podstawie oceny badacza (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)

	Kisqali plus fulwestrant N=484	Placebo plus fulwestrant N=242
Przeżycie wolne od progresji choroby w całej populacji badania		
Liczba zdarzeń- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Podgrupa z pierwszą linią leczenia ^a	Kisqali plus fulwestrant n=237	Placebo plus fulwestrant n=128
Liczba zdarzeń- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Podgrupa z drugą linią leczenia lub z wczesnym nawrotem choroby ^b	Kisqali plus fulwestrant n=237	Placebo plus fulwestrant n=109
Liczba zdarzeń- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,571 (0,443; 0,737)	
CI=przedział ufności		
^a pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi <i>de novo</i> bez wcześniejszego leczenia hormonalnego oraz pacjentki, u których doszło do nawrotu choroby po 12 miesiącach od ukończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej.		
^b pacjentki, u których doszło do nawrotu choroby podczas terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej oraz pacjentki z progresją choroby po jednej linii terapii hormonalnej z powodu choroby zaawansowanej.		

Rycina 8 MONALEESA-3 (F2301) – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza (pełna analizowana grupa) (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)



Wyniki dotyczące skuteczności odnoszące się do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i odsetka korzyści klinicznej (CBR) na podstawie oceny badacza dokonanej w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1 zostały przedstawione w Tabeli 16.

Tabela 16 MONALEESA-3 – Wyniki dotyczące skuteczności (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza (data zakończenia zbierania danych: 03 listopada 2017 r.)

Analiza	Kisqali plus fulwestrant (%, 95% CI)	Placebo plus fulwestrant (%, 95% CI)
Pełna analizowana grupa	N=484	N=242
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Odsetek korzyści klinicznej (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Pacjentki z chorobą mierzalną	n=379	n=181
Całkowity odsetek odpowiedzi^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Odsetek korzyści klinicznej^b	69,4 (64,8; 74,0).	59,7 (52,5; 66,8)

^a ORR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową
^b CBR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową + (choroba stabilna lub odpowiedź niepełna/choroba niepostępująca przez ≥24 tygodnie)

Współczynniki ryzyka oparte na analizie predefiniowanych podgrup pacjentek leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z fulwestrantem wykazały spójne korzyści w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie (w chorobie wczesnej lub zaawansowanej), wcześniejsze adjuwantowe/neoadjuwantowe chemioterapie lub terapie hormonalne, zajęcie wątroby i (lub) płuc lub chorobę rozsianą ograniczoną do kości.

Analiza OS

W drugiej analizie OS badanie osiągnęło swój drugorzędowy punkt końcowy wykazując statystycznie znaczącą poprawę OS.

Wyniki wspomnianej końcowej analizy OS dla całej populacji badania oraz analiza podgrup zostały przedstawione w Tabeli 17 i na Rycinie 9.

Tabela 17 MONALEESA-3 (F2301) – Wyniki dotyczące skuteczności (OS) (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)

	Kisqali plus fulwestrant	Placebo plus fulwestrant
Cała populacja badania	N=484	N=242
Liczba zdarzeń - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95% CI) ^a	0,724 (0,568, 0,924)	
Wartość p ^b	0,00455	
Podgrupa z pierwszą linią leczenia	n=237	n=128
Liczba zdarzeń - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95% CI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Podgrupa z drugą linią leczenia lub z wczesnym nawrotem choroby	n=237	n=109
Liczba zdarzeń - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

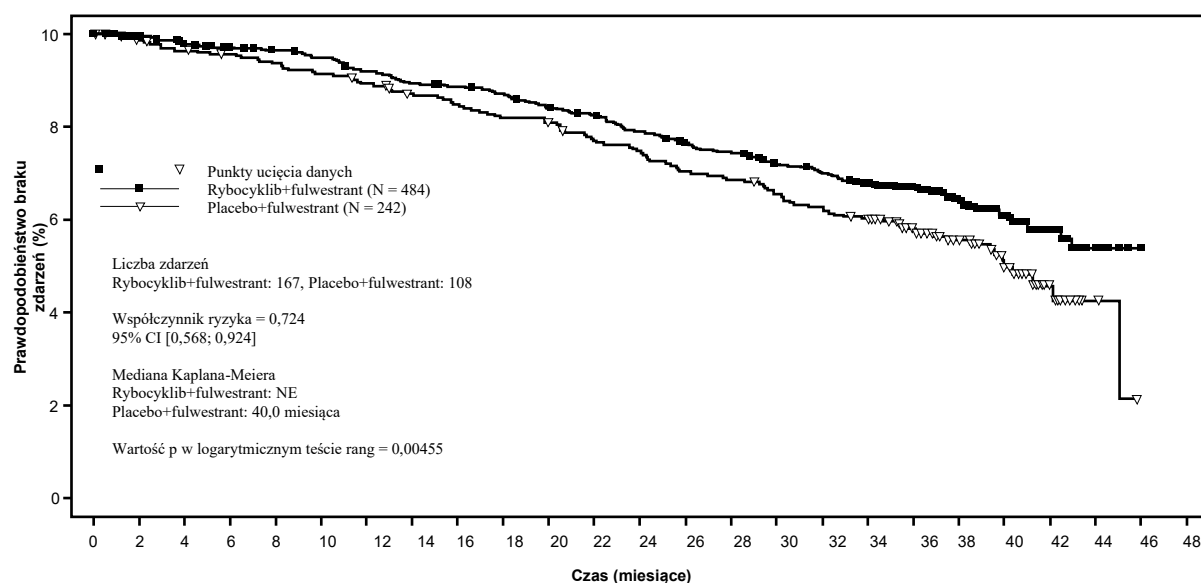
NE = Niemożliwe do oszacowania

^a Współczynnik ryzyka został obliczony na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją uwzględniającą przerzuty do płuc i (lub) wątroby, wcześniejszą terapię hormonalną.

^b Wartość p w teście jednostronnym obliczano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją uwzględniającą przerzuty do płuc i (lub) wątroby, wcześniejszą terapię hormonalną według IRT. Wartość p jest jednostronna i jest porównywana z wartością progową wynoszącą 0,01129, określaną za pomocą funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa (O'Brien-Fleminga) dla całkowitego poziomu istotności = 0,025.

^c Współczynnik ryzyka jest obliczany na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Rycina 9 MONALEESA-3 (F2301) – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS (pełna analizowana grupa [FAS]) (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)



Logarytmiczny test rang i model Coxa poddano stratyfikacji uwzględniającej przerzuty do płuc i (lub) wątroby, wcześniejszą chemioterapię z powodu choroby zaawansowanej oraz lek stosowany w skojarzonej terapii hormonalnej według IRT.

Czas do progresji podczas następnej linii terapii lub do zgonu (PFS2) u pacjentek z grupy otrzymującej produkt Kisqali był dłuższy w porównaniu z pacjentkami z grupy placebo (HR: 0,670 [95% CI: 0,542; 0,830]) w całej populacji badania. Mediana PFS2 wyniosła 39,8 miesiąca (95% CI: 32,5; NE) w grupie otrzymującej produkt Kisqali oraz 29,4 miesiąca (95% CI: 24,1; 33,1) w grupie otrzymującej placebo.

Pacjentki w podeszłym wieku

Spośród pacjentek, które otrzymywały produkt Kisqali w badaniu MONALEESA-2 oraz MONALEESA-3, reprezentatywne były proporcje pacjentek w wieku ≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat (patrz punkt 5.1). Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności produktu Kisqali pomiędzy tymi pacjentkami a pacjentkami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W trzech badaniach rejestracyjnych (MONALEESA-2, MONALEESA-3 i MONALEESA-7) 510 (53,8%) pacjentów z prawidłową czynnością nerek, 341 (36%) pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 97 (10,2%) pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek było leczonych rybocyklibem. Do badań tych nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wyniki dotyczące PFS były spójne u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymywali rybocyklib w dawce początkowej 600 mg w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Profil bezpieczeństwa był na ogół spójny we wszystkich kohortach pacjentów różniących się czynnością nerek (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kisqali we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne rybocyklibu badano u pacjentów z zaawansowanym rakiem po doustnym podaniu dawek z zakresu od 50 mg do 1 200 mg raz na dobę. Osoby zdrowe przyjmowały pojedyncze dawki doustne z zakresu od 400 mg do 600 mg lub dawki wielokrotne (podawane przez 8 dni) wynoszące 400 mg.

Wchłanianie

Średnia geometryczna całkowita biodostępność rybocyklibu po podaniu pojedynczej doustnej dawki 600 mg wyniosła 65,8% u osób zdrowych.

Czas do osiągnięcia $C_{\max}$ ($T_{\max}$) po doustnym podaniu rybocyklibu wahał się pomiędzy 1 a 4 godzinami. Rybocyklib wykazywał nieznaczny ponadproporcjonalny wzrost ekspozycji ($C_{\max}$ i AUC) we wszystkich badanych dawkach (50 do 1 200 mg). Po wielokrotnym podaniu leku z częstością raz na dobę, stan stacjonarny był zazwyczaj osiągany po 8 dniach, a średni geometryczny współczynnik kumulacji rybocyklibu wyniósł 2,51 (zakres: 0,97 do 6,40).

Wpływ pokarmu

W porównaniu z przyjmowaniem na czczo, doustne podanie pojedynczej dawki 600 mg rybocyklibu w postaci tabletek powlekanych z bogatotłuszczowym i wysokokalorycznym posiłkiem nie wpływało na szybkość i zakres wchłaniania rybocyklibu.

Dystrybucja

Wiązanie rybocyklibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* wyniosło około 70% i nie zależało od stężenia (10 do 10 000 ng/ml). Rybocyklib był w takim samym stopniu rozmieszczany w krwinkach czerwonych i w osoczu, a średni współczynnik krew/osocze wyniósł 1,04 w warunkach *in vivo*. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wyniosła 1 090 l na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Metabolizm

Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* wykazały, że u ludzi rybocyklib jest eliminowany głównie przez metabolizm wątroby głównie za pośrednictwem CYP3A4. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg [znakowanej ^{14}C] rybocyklibu ludziom, główne szlaki metaboliczne rybocyklibu obejmowały utlenianie (dealkilację, C- i (lub) N-oksygenację, utlenianie (-2H)) oraz połączenie wymienionych procesów. Koniugaty metabolitów rybocyklibu z fazy I obecne w fazie II obejmowały N-acetylację, sulfonację, sprzęganie z cysteiną, glikozylację i glukuronidację. Rybocyklib był główną pochodną leku krążącą w osoczu. Główne metabolity obecne we krwi to metabolit M13 (CCI284, N-hydroksylacja), M4 (LEQ803, N-demetylacja) i M1 (wtórny glukuronid). Działanie kliniczne (farmakologiczne i bezpieczeństwo stosowania) rybocyklibu wynikało głównie z działania leku macierzystego, przy nieistotnym udziale metabolitów obecnych we krwi.

Rybocyklib jest intensywnie metabolizowany, a niezmieniona postać leku stanowiła odpowiednio 17,3% i 12,1% dawki obecnej w kale i moczu. Metabolit LEQ803 był istotnym metabolitem obecnym w wydalinach i stanowił odpowiednio około 13,9% i 3,74% podanej dawki obecnej w kale i moczu. Wiele innych metabolitów wykrywano zarówno w kale, jak i moczu w niewielkich ilościach ($\leq 2,78\%$ podanej dawki).

Eliminacja

Średnia geometryczna efektywnego okresu półtrwania w osoczu (na podstawie współczynnika kumulacji) wyniosła 32 godziny (63% CV), a średnia geometryczna klirensu pozornego po podaniu doustnym (CL/F) wyniosła 25,5 l/godzinę (66% CV) w stanie stacjonarnym dla dawki 600 mg u pacjentów z zaawansowanym rakiem. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że oczekiwana ekspozycja na rybocyklib u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium będzie

nieznacznie mniejsza niż u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi leczonych taką samą dawką. Średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) rybocyklibu wahała się od 29,7 do 54,7 godzin, a średnia geometryczna CL/F rybocyklibu wahała się od 39,9 do 77,5 l/godzinę dla dawki 600 mg w badaniach z udziałem osób zdrowych.

Rybocyklib i jego metabolity są eliminowane głównie z kałem, przy niewielkim udziale wydalania przez nerki. U 6 zdrowych mężczyzn po doustnym podaniu pojedynczej dawki [znakowanej ^{14}C] rybocyklibu, odzysk 91,7% całkowitej dawki znakowanej radioaktywnie nastąpił w ciągu 22 dni; kał stanowił główną drogę wydalania (69,1%), podczas gdy z moczu odzyskano 22,6% dawki.

Liniowość lub nielineowość

Rybocyklib wykazywał nieznaczny ponadproporcjonalny wzrost ekspozycji ($C_{\max}$ i AUC) dla zakresu dawek od 50 mg do 1 200 mg po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Wyniki analizy są ograniczone przez mały rozmiar próby dla większości dawek, przy czym większość danych uzyskano dla dawki 600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ czynności nerek na farmakokinetykę rybocyklibu był oceniany w badaniu zaburzeń czynności nerek, do którego włączono 14 zdrowych uczestników z prawidłową czynnością nerek (bezwzględna szybkość przesączania kłębuszkowego [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (aGFR 60 do <90 ml/min), 6 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (aGFR 30 do <60 ml/min), 7 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (aGFR 15 do <30 ml/min) i 3 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (aGFR <15 ml/min), którym podano pojedynczą dawkę rybocyklibu wynoszącą 400 mg.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek AUC_{inf} zwiększyło się 1,6-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie, a $C_{\max}$ zwiększyło się 1,8-krotnie, 1,8-krotnie i 2,3-krotnie w porównaniu z ekspozycją u osób z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ badania nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania rybocyklibu obejmowały duży odsetek pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.1), dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w badaniu z zaburzeniami czynności nerek zostały także porównane z danymi zbiorczymi pochodzącymi od pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. W porównaniu z danymi zbiorczymi pochodzącymi od pacjentów z prawidłową czynnością nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek AUC_{inf} zwiększyło się 1,6-krotnie i 2,2-krotnie, a $C_{\max}$ zwiększyło się 1,5-krotnie i 1,9-krotnie odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie obliczono różnicy wyrażonej jako wielokrotność zmiany dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na małą liczbę uczestników, jednak wyniki wskazują na podobny lub nieco większy wzrost ekspozycji na rybocyklib w porównaniu z osobami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Wpływ czynności nerek na farmakokinetykę rybocyklibu był także oceniany u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi włączonych do badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, w których pacjenci otrzymywali dawkę początkową 600 mg (patrz punkt 5.1). W analizie danych farmakokinetycznych w podgrupach, uzyskanych w badaniach z udziałem pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi po doustnym podaniu 600 mg rybocyklibu w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych, AUC_{inf} i $C_{\max}$ rybocyklibu u pacjentów z łagodnymi ($n=57$) lub umiarkowanymi ($n=14$) zaburzeniami czynności nerek były porównywalne z wartościami AUC_{inf} i $C_{\max}$ u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n=86$), co wskazuje na brak klinicznie znaczącego wpływu łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na rybocyklib.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania właściwości farmakokinetycznych z udziałem osób bez choroby nowotworowej z zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie

wpływały na ekspozycję na rybocyklib (patrz punkt 4.2). Średnia ekspozycja na rybocyklib była mniej niż dwukrotnie zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi (iloraz średnich geometrycznych [GMR]): 1,44 dla C_{max} ; 1,28 dla AUC_{inf}) i ciężkimi (GMR: 1,32 dla C_{max} ; 1,29 dla AUC_{inf}) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, która objęła 160 pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi z prawidłową czynnością wątroby i 47 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ustalono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na ekspozycję na rybocyklib, co dodatkowo potwierdza dane uzyskane w badaniu poświęconym zaburzeniom wątroby. Nie badano działania rybocyklibu u pacjentów z rakiem piersi i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek, masa ciała i płeć nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową na rybocyklib, co wymagałoby dostosowania dawki. Dane dotyczące różnic we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na rasę są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski.

Dane dotyczące interakcji *in vitro*

Wpływ rybocyklibu na enzymy cytochromu P450

W warunkach *in vitro* rybocyklib jest odwracalnym inhibitorem CYP1A2, CYP2E1 i CYP3A4/5 oraz zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4/5 w klinicznie istotnych stężeniach. Oceny przeprowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że rybocyklib nie ma potencjalnego działania hamującego aktywność enzymów CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 przy stosowaniu klinicznie istotnych stężeń. Rybocyklib nie ma możliwości zależnego od czasu hamowania enzymów CYP1A2, CYP2C9 i CYP2D6.

Dane z badań *in vitro* wskazują na brak potencjału rybocyklibu do indukowania enzymów UGT lub enzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 za pośrednictwem receptora PXR. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby produkt Kisqali wpływał na substraty tych enzymów. Dane z badań *in vitro* są niewystarczające, by wykluczyć potencjał rybocyklibu do indukowania enzymu CYP2B6 za pośrednictwem receptora CAR.

Wpływ transporterów na rybocyklib

Rybocyklib jest substratem P-gp *in vitro*, ale w oparciu o dane bilansu masowego brak prawdopodobieństwa, by zahamowanie P-gp lub BCRP wpływało na zakres wchłaniania rybocyklibu po podaniu dawek terapeutycznych. Rybocyklib nie jest substratem transporterów wychwytu wątrobowego OATP1B1, OATP1B3 lub OCT-1 w warunkach *in vitro*.

Wpływ rybocyklibu na transportery

Oceny w warunkach *in vitro* wykazały potencjał rybocyklibu do hamowania aktywności transporterów leków P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 i BSEP. Rybocyklib nie hamował aktywności OAT1, OAT3 lub MRP2 w klinicznie istotnych stężeniach w warunkach *in vitro*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo farmakologiczne

Badania *in vivo* na psach dotyczące bezpieczeństwa stosowania dla serca wykazały wydłużenie odstępu QTc zależne od dawki i stężenia przy ekspozycji jakiej można się spodziewać u ludzi po podaniu zalecanej dawki 600 mg. Istnieje również możliwość indukowania przedwczesnych skurczów komorowych (PVC) przy zwiększonej ekspozycji (stanowiącej około 5-krotność spodziewanego klinicznego C_{max}).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym (schemat leczenia: 3 tygodnie podawania leku/1 tydzień bez podawania leku) u szczurów trwające do 27 tygodni i u psów trwające do 39 tygodni wykazały, że wątroba i drogi żółciowe (zmiany proliferacyjne, zastój żółci, kamienie w pęcherzyku żółciowym o rozmiarach ziaren piasku i zagęszczenie żółci) są głównym narządem docelowym toksycznego działania rybocyklibu. Narządy docelowe związane z farmakologicznym działaniem rybocyklibu w badaniach nad podaniem wielokrotnym to szpik kostny (ubogokomórkowość), układ limfatyczny (zanik tkanki limfoidalnej), błona śluzowa jelit (zanik), skóra (zanik), kości (osłabione tworzenie kości), nerki (równoczesne uszkodzenie i regeneracja nabłonka komórek cewek nerkowych) i jądra (zanik). Poza zmianami zanikowymi obserwowanymi w jądrach, które wykazują tendencję do odwracalności, wszystkie pozostałe zmiany były w pełni odwracalne w ciągu 4 tygodni bez stosowania leczenia. Ekspozycja na rybocyklib u zwierząt w badaniach toksyczności była ogólnie mniejsza lub równa ekspozycji obserwowanej u pacjentów przyjmujących wielokrotne dawki w wysokości 600 mg/dobę (na podstawie AUC).

Toksyczny wpływ na reprodukcję i płodność

Rybocyklib wykazywał działanie toksyczne na płód i działanie teratogenne przy dawkach, które nie powodowały działania toksycznego u matki w badaniach na szczurach i królikach. Po ekspozycji w okresie prenatalnym u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania utraty zarodka po implantacji i zmniejszone masy ciała płodów oraz teratogenne działanie rybocyklibu u królików odpowiednio po ekspozycji mniejszej niż u ludzi lub stanowiącej 1,5-krotność ekspozycji u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki wynoszącej 600 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi w oparciu o AUC.

U szczurów obserwowano zmniejszoną masę płodów, której towarzyszyły zmiany w kośćcu uznane za przemijające i (lub) związane z mniejszą masą ciała płodów. U królików działania niepożądane związane z rozwojem płodu i zarodka przyjmowały postać zwiększonej częstości występowania nieprawidłowej budowy płodu (wady wrodzone i wady zewnętrzne, narządów trzewnych i kośćca) oraz wzrostu płodu (mniejsza masa ciała płodu). Wyniki obejmowały mniejsze/małe płaty płuc i dodatkowe naczynie krwionośne w łuku aorty, przepuklinę przeponową, brak dodatkowego płatu płuca lub (częściowo) zrośnięte płaty płuca, mniejsze/małe dodatkowe płaty płuca (30 i 60 mg/kg), dodatkowe/szczątkowe trzynaste żebro, zniekształconą kość gnykową i zmniejszoną liczbę paliczków w kciuku. Brak dowodów na śmiertelność zarodków i płodów.

W badaniu płodności przeprowadzonym na samicach szczura rybocyklib nie wpływał na funkcje reprodukcyjne, płodność lub wczesny rozwój zarodka po podaniu dowolnej dawki w wielkości do 300 mg/kg/dobę (co prawdopodobnie stanowi ekspozycję mniejszą lub równą ekspozycji klinicznej u pacjentów po podaniu największej zalecanej dawki wynoszącej 600 mg/dobę w oparciu o AUC).

Nie przeprowadzono badań nad wpływem rybocyklibu na płodność osobników płci męskiej. Jednak w badaniach działania toksycznego na szczury i psy obserwowano zmiany zanikowe jąder przy ekspozycji mniejszej lub równej ekspozycji u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 600 mg/dobę w oparciu o AUC. Opisany wpływ może być związany z bezpośrednim działaniem antyproliferacyjnym na jądrowe komórki rozrodcze, skutkującym zanikiem kanalików nasiennych.

Rybocyklib i jego metabolity z łatwością przenikały do mleka szczurów. Ekspozycja na rybocyklib w mleku była wyższa niż w osoczu.

Genotoksyczność

W badaniach genotoksyczności na komórkach bakteryjnych *in vitro* oraz komórkach ssaków *in vitro* i *in vivo* z aktywacją metaboliczną i bez niej, nie ujawniono dowodów na genotoksyczny potencjał rybocyklibu.

Rakotwórczość

Rakotwórczość rybocyklibu oceniano w 2-letnim badaniu na szczurach.

Doustne podawanie rybocyklibu przez 2 lata spowodowało zwiększenie częstości występowania guzów nabłonkowych endometrium oraz rozrostu gruczołowego i płaskonabłonkowego w trzonie/szyjce macicy u samic szczura po zastosowaniu dawek ≥ 300 mg/kg/dobę, a także zwiększenie częstości występowania guzów pęcherzykowych tarczycy u samców szczura po zastosowaniu dawki 50 mg/kg/dobę. Średnia ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24h}) u samic i samców szczura, u których obserwowano zmiany nowotworowe stanowiła odpowiednio 1,2-krotność i 1,4-krotność narażenia osiąganego u pacjentów po podaniu zalecanej dawki wynoszącej 600 mg/dobę. Średnia ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24h}) u samic i samców szczura, u których obserwowano zmiany nowotworowe stanowiła odpowiednio 2,2-krotność i 2,5-krotność narażenia osiąganego u pacjentów po podaniu dawki 400 mg/dobę.

Dodatkowe nienowotworowe zmiany proliferacyjne obejmowały zwiększoną liczbę ognisk komórek zmienionych w wątrobie (ognisk bazofilowych i jasnokomórkowych) oraz rozrost komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga) u samców szczura po zastosowaniu dawek wynoszących odpowiednio ≥ 5 mg/kg/dobę i 50 mg/kg/dobę.

Mechanizm zmian obserwowanych w tarczycy u samców szczurów prawdopodobnie jest związany ze specyficzną dla gryzoni indukcją enzymów mikrosomalnych w wątrobie, co uważa się za nieistotne dla ludzi. Działania na trzon/szyjkę macicy oraz na komórki śródmiąższowe jądra (komórki Leydiga) związane są z długotrwałą hipoprolaktynemią wtórną do zahamowania czynności komórek laktotropowych w przysadce przez inhibitor CDK4, powodującą zmiany w osi podwzgórze-przysadka-gonady.

W tym mechanizmie wszelkie potencjalne zwiększenie stosunku estrogen/progesteron u ludzi byłoby kompensowane przez działanie hamujące jednocześnie stosowanej terapii antyestrogenowej na syntezę estrogeny, ponieważ u ludzi produkt KISQALI jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi stężenie estrogeny.

Biorąc pod uwagę ważne różnice pomiędzy gryzoniami a ludźmi w odniesieniu do syntezy i roli prolaktyny, nie należy spodziewać się, by ten sposób działania miał konsekwencje dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon typu A
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Lecytyna sojowa (E322)
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Guma ksantanowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PCTFE (polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny) lub PA/Al/PVC (poliamidu/aluminium/polichlorku winylu) zawierające 14 lub 21 tabletek powlekanych.

Opakowania jednostkowe zawierające 21, 42 lub 63 tabletki powlekane oraz opakowania zbiorcze zawierające 63 (3 opakowania po 21), 126 (3 opakowania po 42) lub 189 (3 opakowania po 63) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1221/001-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
1. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Post-authorisation efficacy study</i> , PAES): W celu dalszego scharakteryzowania skuteczności produktu leczniczego Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu z obecnością receptorów hormonalnych (HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki 5-letniej obserwacji pod kątem iDFS i OS w badaniu NATALEE.	czerwiec 2027

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisqali 200 mg tabletki powlekane
rybocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu, odpowiadający 200 mg rybocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

21 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
63 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Zaznaczać dni tygodnia począwszy od 1-ego dnia leczenia. Odznaczyć kółko po przyjęciu każdej tabletki.

Dawkę leku przyjmować raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy.

Nie przyjmować leku Kisqali w tym tygodniu.

Dzień

Tydzień

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1221/001	21 tabletek powlekanych (w blistrach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/002	21 tabletek powlekanych (w blistrach z PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/003	42 tabletki powlekane (w blistrach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/004	42 tabletki powlekane (w blistrach z PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/005	63 tabletki powlekane (w blistrach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/006	63 tabletki powlekane (w blistrach z PA/Al/PVC)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kisqali 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kisqali 200 mg tabletki powlekane
rybocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu, odpowiadający 200 mg rybocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 63 (3 opakowania po 21) tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze: 126 (3 opakowania po 42) tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze: 189 (3 opakowania po 63) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) tabletki powlekane (w blistrach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) tabletki powlekane (w blistrach z PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) tabletek powlekanych (w blistrach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) tabletek powlekanych (w blistrach z PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) tabletek powlekanych (w blistrach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) tabletek powlekanych (w blistrach z PA/Al/PVC)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kisqali 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisqali 200 mg tabletki powlekane
rybocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu, odpowiadający 200 mg rybocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

21 tabletek powlekanych. Element opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawany oddzielnie.
42 tabletki powlekane. Element opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawany oddzielnie.
63 tabletki powlekane. Element opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Zaznaczać dni tygodnia począwszy od 1-ego dnia leczenia. Odznaczyć kółko po przyjęciu każdej tabletki.

Dawkę leku przyjmować raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy.

Nie przyjmować leku Kisqali w tym tygodniu.

Dzień

Tydzień

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) tabletki powlekane (w blisterach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) tabletki powlekane (w blisterach z PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) tabletek powlekanych (w blisterach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) tabletek powlekanych (w blisterach z PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) tabletek powlekanych (w blisterach z PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) tabletek powlekanych (w blisterach z PA/Al/PVC)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kisqali 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisqali 200 mg tabletki
rybocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kisqali 200 mg tabletki powlekane rybocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kisqali i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kisqali
3. Jak przyjmować lek Kisqali
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kisqali
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kisqali i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Kisqali

Lek Kisqali zawiera substancję czynną rybocyklib, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 i 6.

W jakim celu stosuje się lek Kisqali

Lek Kisqali jest stosowany u pacjentów z pewnym typem raka piersi zwanym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych i bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), który jest:

- ograniczony miejscowo do piersi lub mógł rozprzestrzenić się do węzłów chłonnych w rejonie piersi, bez widocznego rozprzestrzenienia się do innych części ciała, który został usunięty chirurgicznie i posiada pewne cechy, które zwiększają ryzyko jego nawrotu. Lek jest podawany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, stosowanym jako hormonalna terapia przeciwnowotworowa (wczesny rak piersi). Kobiety, które są przed menopauzą i mężczyźni będą również leczeni lekiem zwanym agonistą gonadoliberyny (LHRH), który blokuje produkcję niektórych hormonów.
- zaawansowany lub z przerzutami. Oznacza to, że rak rozrósł się poza piersią i rozprzestrzenił się na węzły chłonne piersi (miejscowo zaawansowany) lub rozprzestrzenił się do innych części ciała (z przerzutami). Lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, które stosuje się w hormonalnym leczeniu przeciwnowotworowym. Kobiety, które nie są jeszcze w okresie menopauzy będą również otrzymywały lek zwany agonistą gonadoliberyny (LHRH), który blokuje produkcję niektórych hormonów.

Jak działa lek Kisqali

Lek Kisqali działa przez zatrzymanie sygnałów wzrostu przekazywanych przez białka CDK 4 i 6, a tym samym zatrzymanie wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych. We wczesnym raku piersi lek może zapobiec nawrotowi raka po leczeniu chirurgicznym (leczenie po zabiegu chirurgicznym nazywamy leczeniem adjuwantowym). W przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi może to opóźnić postęp choroby nowotworowej.

W razie pytań o sposób działania leku Kisqali lub przyczyny, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kisqali

Należy ściśle stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego. Mogą one różnić się od informacji ogólnych w tej ulotce.

Kiedy nie przyjmować leku Kisqali

- jeśli pacjent ma uczulenie na rybocyklib, orzechy ziemne, soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent uważa, że może mieć uczulenie na lek, należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kisqali należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta przed przyjęciem leku Kisqali, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie:

- Jeśli u pacjenta występuje gorączka, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej spowodowane zakażeniami (objawy małej liczby białych krwinek).
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z wątrobą lub wcześniej chorował na jakąkolwiek chorobę wątroby.
- Jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby serca lub zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne bicie serca, w tym stan zwany zespołem wydłużonego QT (wydłużenie odstępu QT) bądź niskie stężenie potasu, magnezu, wapnia lub fosforu we krwi.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta podczas leczenia lekiem Kisqali, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie:

- Jeśli u pacjenta występuje połączenie którychkolwiek z następujących objawów: wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne i powiększone węzły chłonne (mogą to być objawy ciężkiej reakcji skórnej).
W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej lekarz prowadzący zaleci natychmiastowe zakończenie leczenia lekiem Kisqali.
- Trudności z oddychaniem, kaszel i duszności (mogą to być objawy problemów dotyczących płuc lub problemów z oddychaniem).
W razie konieczności lekarz prowadzący może przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę leku Kisqali bądź zdecydować o definitywnym zakończeniu leczenia lekiem Kisqali.

Monitorowanie leczenia lekiem Kisqali

Przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Kisqali u pacjenta będą wykonywane regularne badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby oraz liczby komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi) i stężenia elektrolitów (w tym potasu, wapnia, magnezu i fosforanu) w organizmie. Przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Kisqali będzie również monitorowana czynność serca, z wykonaniem badania zwanego elektrokardiografią (EKG). W razie konieczności podczas leczenia lekiem Kisqali zostaną przeprowadzone dodatkowe badania oceniające czynność nerek. W razie konieczności lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku Kisqali lub czasowo przerwać jego podawanie, aby umożliwić normalizację czynności wątroby, nerki, liczby krwinek, stężenia elektrolitów lub czynności serca. Lekarz prowadzący może również zdecydować o całkowitym zakończeniu leczenia lekiem Kisqali.

Dzieci i młodzież

Lek Kisqali nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Kisqali a inne leki

Przed przyjęciem leku Kisqali należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych na receptę lub bez recepty, lekach ziołowych lub suplementach, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Kisqali. Należy zawsze poinformować lekarza o przepisaniu nowego leku po rozpoczęciu leczenia lekiem Kisqali.

Dotyczy to przede wszystkim:

- Tamoksyfenu, innego leku stosowanego w raku piersi.
- Niektórych leków stosowanych w leczeniu zakażeń grzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol lub pozakonazol.
- Pewnych leków stosowanych w leczeniu zakażeń HIV/AIDS, takich jak rytonawir, sakwinawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, telaprewir i efawirenz.
- Pewnych leków stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych lub drgawek (leków przeciwpadaczkowych), takich jak karbamazepina i fenytoina.
- Ziela dziurawca (zwanego także *Hypericum perforatum*) – produktu ziołowego stosowanego w leczeniu depresji i innych stanów.
- Pewnych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub wysokiego ciśnienia krwi, takich jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna, sotalol i werapamil.
- Leków przeciw malarii, takich jak chlorochina.
- Antybiotyków, takich jak klarytromycyna, telitromycyna, moksyflokscyna, ryfampicyna, ciprofloksacyna, lewofloksacyna i azytromycyna.
- Pewnych leków uspokajających lub znieczulających, takich jak midazolam.
- Pewnych leków stosowanych jako leki antypsychotyczne, takich jak haloperydol.
- Leków stosowanych w leczeniu dławicy piersiowej, takich jak beprydyl.
- Metadonu, stosowanego w leczeniu bólu lub uzależnienia od opioidów.
- Leków, takich jak ondansetron w postaci dożylniej, stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (leczeniem przeciwnowotworowym).

Lek Kisqali może zwiększać lub zmniejszać stężenia pewnych innych leków we krwi. Dotyczy to w szczególności:

- Leków stosowanych w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, takich jak alfuzosin.
- Tamoksyfenu, innego leku stosowanego w raku piersi.
- Leków antyarytmicznych, takich jak amiodaron lub chinidyna.
- Leków antypsychotycznych, takich jak pimozyd lub kwetiapina.
- Leków stosowanych w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi, takich jak symwastatyna lub lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna lub rozuwastatyna.
- Leków stosowanych w leczeniu dużego stężenia cukru we krwi (np. cukrzycy), takich jak metformina.
- Leków stosowanych w leczeniu zaburzeń serca, takich jak digoksyna.
- Leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego i zaburzeń erekcji, takich jak sildenafil.
- Leków stosowanych w leczeniu niskiego ciśnienia krwi lub migreny, takich jak ergotamina lub dihydroergotamina.
- Pewnych leków stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych lub stosowanych jako leki uspokajające bądź znieczulające, takich jak midazolam.
- Leków stosowanych w leczeniu zaburzeń snu, takich jak triazolam.
- Leków przeciwbólowych, takich jak alfentanyl i fentanyl.
- Leków stosowanych w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak cyzapryd.
- Leków stosowanych w zapobieganiu odrzucenia przeszczepionego narządu, takich jak takrolimus, sirolimus i cyklosporyna (stosowanych także w leczeniu zapalenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycy).
- Ewerolimusu, stosowanego w kilku rodzajach raka i stwardnieniu guzowatym (stosowanego także w zapobieganiu odrzucenia przeszczepionego narządu).

Jeżeli pacjent nie jest pewien, czy stosowany przez niego lek jest jednym z leków wymienionych powyżej, należy zapytać lekarza lub farmaceutę.

Stosowanie leku Kisqali z jedzeniem i pić

Nie należy jeść grejpfrutów ani pokarmów zawierających grejpfruty i pić soków zawierających grejpfruty podczas leczenia lekiem Kisqali. Substancje te mogą zmienić sposób przetwarzania leku Kisqali w organizmie i zwiększyć ilość leku Kisqali w krążeniu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz omówi z pacjentką zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Kisqali podczas ciąży.

Ciąża oraz kobiety w wieku rozrodczym

Lek Kisqali może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć negatywny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali. Konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia lekiem Kisqali i przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Należy zapytać lekarza, jakie opcje skutecznej antykoncepcji pacjentka ma do dyspozycji.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Kisqali nie należy karmić piersią oraz przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Kisqali może wywoływać uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Dlatego należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny podczas leczenia lekiem Kisqali.

Lek Kisqali zawiera lecytynę sojową

Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

3. Jak przyjmować lek Kisqali

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka poda pacjentowi dokładną liczbę tabletek i dni, w które należy je przyjmować. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Nie należy zmieniać dawki leku Kisqali ani planu jego przyjmowania bez porozumienia z lekarzem.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki przepisanej przez lekarza.

Jaką ilość leku Kisqali należy przyjąć

	Zalecana dawka początkowa leku Kisqali	Liczba tabletek
Wczesny rak piersi	400 mg raz na dobę	2 tabletki po 200 mg
Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi	600 mg raz na dobę	3 tabletki po 200 mg
Uwaga: Cykl leczenia trwa 28 dni. Należy przyjmować lek Kisqali raz na dobę tylko od 1. do 21. dnia 28-dniowego cyklu. Leku Kisqali nie należy przyjmować od 22. do 28. dnia cyklu.		

- Pudełko tekturowe z lekiem Kisqali zawiera kalendarzyk dawkowania, umożliwiający śledzenie codziennego przyjmowania dawki leku Kisqali poprzez odznaczanie kółka za każdą przyjętą tabletkę w całym 28-dniowym cyklu.

- Lekarz powie pacjentowi ile dokładnie tabletek leku Kisqali należy przyjąć; w pewnych sytuacjach (np. w przypadku problemów dotyczących wątroby lub nerek) lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie mniejszej dawki leku Kisqali.

Bardzo ważne jest, by stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego. Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie mniejszej dawki, przerwanie leczenia lekiem Kisqali lub całkowite zakończenie leczenia.

Kiedy przyjmować lek Kisqali

Lek Kisqali należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, najlepiej rano. Pomoże to pacjentowi pamiętać o przyjmowaniu leku i zauważyć wszelkie działania niepożądane, które mogą wystąpić, aby można było niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Jak przyjmować lek Kisqali

Tabletki leku Kisqali należy połykać w całości (tabletek nie należy ssać, rozkruszać ani dzielić przed połknięciem). Nie należy przyjmować tabletki, jeśli jest ona połamana, pęknięta lub uszkodzona w inny sposób.

Stosowanie leku Kisqali z jedzeniem i pićm

Lek Kisqali należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, najlepiej rano. Lek można przyjmować z pokarmem lub bez.

Jak długo przyjmować lek Kisqali

Lek Kisqali należy przyjmować raz na dobę od 1. do 21. dnia 28-dniowego cyklu. Należy kontynuować leczenie lekiem Kisqali tak długo, jak to zalecił lekarz.

We wczesnym raku piersi rekomenduje się maksymalny czas trwania leczenia, który wynosi 3 lata. W zaawansowanym raku piersi lub raku piersi z przerzutami to leczenie jest leczeniem długotrwałym. Lekarz będzie regularnie kontrolował stan zdrowia pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie odnosi pożądany skutek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kisqali

Jeśli pacjent zażyje zbyt dużo tabletek lub jeśli ktoś inny zażyje ten lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub ze szpitalem. Należy pokazać opakowanie z lekiem Kisqali. Może zajść konieczność leczenia.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Kisqali

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki lub jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę, należy pominąć zapomnianą dawkę leku tego dnia. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Zamiast tego należy odczekać do czasu przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki i zażyć lek o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Kisqali

Jeśli pacjent uważa, że dawka jest zbyt duża lub za mała, należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy przerywać przyjmowania leku Kisqali, chyba, że tak zdecyduje lekarz. Przerwanie leczenia lekiem Kisqali może spowodować nasilenie raka.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy uważnie przeczytać tę sekcję. Działania niepożądane, które mogą być poważne, są przedstawione jako pierwsze („**Niektóre działania niepożądane mogą być poważne**”), a następnie wszystkie inne działania niepożądane („**Inne możliwe działania niepożądane**”) w kolejności malejącej częstości występowania.

Wczesny rak piersi

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.

Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia lekiem Kisqali lub całkowitym zakończeniu leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli podczas leczenia lekiem Kisqali u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów:

- Gorączka, poty lub dreszcze, kaszel, objawy grypopodobne, utrata masy ciała, duszność, krew we flegmie, owrzodzenia na ciele, ciepłe lub bolesne miejsca na ciele, biegunka lub ból brzucha, bądź uczucie dużego zmęczenia (przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia). *Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).*
- Gorączka, dreszcze, osłabienie i częste zakażenia z takimi objawami, jak ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej. Mogą to być objawy małej liczby krwinek białych (*bardzo często, mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób*) lub małej liczby limfocytów będących pewnym rodzajem krwinek białych (*często, mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*).
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi świadczące o stanie zdrowia wątroby (nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby). *Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).*
- Samoistne krwawienie lub powstawanie siniaków (objawy małej liczby płytek krwi). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Zmniejszone stężenie potasu we krwi, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca. *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany w częstości akcji serca (szybka lub wolna), kołatania serca, uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie przebarwienie warg, duszność, opuchnięcie (obrzęk) kończyn dolnych lub skóry (mogą to być objawy zaburzeń serca). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Zmęczenie, swędzenie i zażółcenie skóry lub zażółcenie białek oczu, nudności lub wymioty, utrata apetytu, ból w prawej górnej części brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu lub łatwiejsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków (mogą to być objawy choroby wątroby). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Zapalenie płuc, które może być przyczyną suchego kaszlu, bólu w klatce piersiowej, gorączki, duszności i trudności z oddychaniem (mogą to być objawy śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które w ciężkich przypadkach mogą zagrażać życiu pacjenta). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej przebiegające z pojedynczym epizodem gorączki wynoszącej co najmniej 38,3°C lub z gorączką powyżej 38°C trwającą dłużej niż jedną godzinę i (lub) z zakażeniem (gorączka neutropeniczna). *Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób).*

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane obejmują działania wymienione niżej. Jeśli działania te nasilą się, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie lub pielęgniarce.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból gardła, katar, gorączka (objawy zakażenia układu oddechowego)
- Bolesne lub częste oddawanie moczu (objawy zakażenia układu moczowego)
- Nudności
- Ból głowy
- Uczucie zmęczenia (zmęczenie)
- Osłabienie

- Łysienie (utrata lub przerzedzenie włosów)
- Biegunka
- Zaparcie
- Kaszel
- Ból brzucha
- Gorączka

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Wysypka
- Zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie
- Zmęczenie, bladość skóry (możliwe objawy małej liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość)
- Wymioty
- Świąd (swędzenie)
- Obrzęki obwodowe (opuchnięcie rąk, kostek lub stóp)
- Dusznność (krótki oddech, trudności w oddychaniu)
- Zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej z zapaleniem dziąseł)
- Ból w części ustnej gardła (ból gardła)
- Zmniejszone stężenie wapnia we krwi, które może czasami prowadzić do wystąpienia skurczów
- Zmniejszony apetyt
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (duże stężenie kreatyniny we krwi)

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.

Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki, przerywaniu leczenia lekiem Kisqali lub całkowitym zakończeniu leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli podczas leczenia lekiem Kisqali u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów:

- Gorączka, poty lub dreszcze, kaszel, objawy grypopodobne, utrata masy ciała, dusznność, krew we flegmie, owrzodzenia na ciele, ciepłe lub bolesne miejsca na ciele, biegunka lub ból brzucha, bądź uczucie dużego zmęczenia (przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia). *Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).*
- Gorączka, dreszcze, osłabienie i częste zakażenia z takimi objawami, jak ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (objawy małej liczby leukocytów lub limfocytów, które są pewnym typem komórek krwi). *Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).*
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi świadczące o stanie zdrowia wątroby (nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby). *Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).*
- Samoistne krwawienie lub powstawanie siniaków (objawy małej liczby płytek krwi). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej przebiegające z pojedynczym epizodem gorączki wynoszącej co najmniej 38,3°C lub z gorączką powyżej 38°C trwającą dłużej niż jedną godzinę i (lub) z zakażeniem (gorączka neutropeniczna). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Zmęczenie, swędzenie i zażółcenie skóry lub zażółcenie białkówki oczu, nudności lub wymioty, utrata apetytu, ból w prawej górnej części brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu lub łatwiejsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków (mogą to być objawy choroby wątroby). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Zmniejszone stężenie potasu we krwi, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca. *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany w częstości akcji serca (szybka lub wolna), kołatania serca, uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie przebarwienie warg, dusznność, opuchnięcie (obrzęk) kończyn dolnych lub skóry (mogą to być objawy zaburzeń serca). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*

- Zapalenie płuc, które może być przyczyną suchego kaszlu, bólu w klatce piersiowej, duszności i trudności z oddychaniem (mogą to być objawy śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które w ciężkich przypadkach mogą zagrażać życiu pacjenta). *Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób).*
- Ciężkie zakażenie ze zwiększeniem częstości akcji serca, dusznością lub szybkim oddychaniem, gorączką i dreszczami (mogą to być objawy posocznicy, która jest zakażeniem krwi i może zagrażać życiu) *Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób).*
- Ciężkie reakcje skórne, które mogą obejmować połączenie którychkolwiek z następujących objawów: wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne i powiększone węzły chłonne (toksyczna rozplywna martwica naskórka [ang. toxic epidermal necrolysis, TEN]). *Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).*

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane obejmują działania wymienione niżej. Jeśli działania te nasilą się, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie lub pielęgniarce.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmęczenie, bladość skóry (możliwe objawy małej liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość)
- Ból gardła, katar, gorączka (objawy zakażenia układu oddechowego)
- Bolesne lub częste oddawanie moczu (objawy zakażenia układu moczowego)
- Zmniejszony apetyt
- Ból głowy
- Zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie
- Duszność (krótki oddech, trudności w oddychaniu)
- Kaszel
- Nudności
- Biegunka
- Wymioty
- Zaparcie
- Ból brzucha
- Zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej z zapaleniem dziąseł)
- Niestrawność (rozstrój żołądka, niestrawność, zgaga)
- Łysienie (utrata lub przerzedzenie włosów)
- Wysypka
- Świąd (swędzenie)
- Ból pleców
- Uczucie zmęczenia (zmęczenie)
- Obrzęki obwodowe (opuchnięcie rąk, kostek lub stóp)
- Gorączka
- Osłabienie

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka (objawy zapalenia żołądka i jelit, czyli zakażenia przewodu pokarmowego)
- Obniżone stężenie wapnia we krwi, które może czasami prowadzić do wystąpienia skurczów
- Obniżone stężenie fosforanów we krwi
- Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (uczucie wirowania)
- Łzawienie oczu
- Suchość oczu
- Obniżone stężenie potasu we krwi, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca
- Zaburzenia smaku (dziwny posmak w ustach)
- Suchość skóry
- Rumień (zaczerwienienie skóry)
- Bielactwo nabyte (plamy na skórze pozbawione zabarwienia)

- Ból w części ustnej gardła (ból gardła)
- Suchość jamy ustnej
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących czynności nerek (duże stężenie kreatyniny we krwi)

Rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 osób)

- Reakcja skórna, powodująca czerwone plamy lub plamy na skórze, mogące wyglądać jak tarcza lub „tarcza strzelnicza” z ciemnoczerwonym środkiem otoczonym jaśniejszymi czerwonymi pierścieniami (rumień wielopostaciowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kisdali

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenie opakowania lub wszelkie oznaki jego naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kisdali

- Substancją czynną leku jest rybocyklib. Każda tabletki powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu odpowiadający 200 mg rybocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna; krospowidon typu A; hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona; magnezu stearynian; krzemionka koloidalna bezwodna.
Materiał otoczki: żelaza tlenek czarny (E172); żelaza tlenek czerwony (E172); lecytyna sojowa (E322) (patrz „Lek Kisdali zawiera lecytynę sojową” w punkcie 2); alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany); talk; tytanu dwutlenek (E171); guma ksantanowa.

Jak wygląda lek Kisdali i co zawiera opakowanie

Lek Kisdali jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w blistrach.

Tabletki powlekane to jasnoszarawo-fioletowe, okrągłe tabletki bez rowka dzielącego, z wytłoczonym napisem „RIC” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: Opakowania zawierające 21, 42 lub 63 tabletek powlekane oraz opakowania zbiorcze zawierające 63 (3 opakowania po 21), 126 (3 opakowania po 42) lub 189 (3 opakowania po 63) tabletek powlekanych.

Opakowania z lekiem Kisqali zawierające 63 tabletki są przeznaczone dla pacjentów przyjmujących dobową dawkę rybocyklibu wynoszącą 600 mg (3 tabletki raz na dobę).
Opakowania z lekiem Kisqali zawierające 42 tabletki są przeznaczone dla pacjentów przyjmujących dobową dawkę rybocyklibu wynoszącą 400 mg (2 tabletki raz na dobę).
Opakowania z lekiem Kisqali zawierające 21 tabletek są przeznaczone dla pacjentów przyjmujących najmniejszą dobową dawkę rybocyklibu wynoszącą 200 mg (1 tabletkę raz na dobę).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>