

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kisqali® 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje ribociklibsukcinát v množstve zodpovedajúcom 200 mg ribociklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,344 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlosivastofialová, bez deliacej ryhy, okrúhla, zakrivená so skosenými hranami (približný priemer: 11,1 mm), s označením „RIC“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kisqali je indikovaný na liečbu žien, s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako začiatočná terapia na endokrinnnej báze alebo u žien, ktoré dostávali predchádzajúcu endokrinnú terapiu.

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinising hormone releasing hormone, LHRH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Kisqali má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 600 mg (tri 200 mg filmom obalené tablety) ribociklibu raz denne po dobu 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, čoho výsledkom je úplný cyklus pozostávajúci z 28 dní. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos z terapie alebo kým sa nevyskytne neakceptovateľná toxicita.

Kisqali sa má používať spolu s 2,5 mg letrozolu alebo iného inhibítora aromatázy alebo s 500 mg fulvestrantu.

Keď sa Kisqali používa v kombinácii s inhibítorom aromatázy, inhibítor aromatázy sa má užívať perorálne raz denne nepretržite počas 28-dňového cyklu. Pre ďalšie informácie, pozri súhrn

charakteristických vlastností (Summary of Product Characteristics, SmPC) inhibítora aromatázy.

Keď sa Kisqali používa v kombinácii s fulvestrantom, fulvestrant sa podáva intramuskulárne v 1., 15. a 29. deň a následne raz za mesiac. Pre ďalšie informácie, pozri súhrn charakteristických vlastností (SmPC) fulvestrantu.

Liečba pre- a perimenopauzálnych žien schválenými kombináciami s Kisqali má zahŕňať aj agonistu LHRH v súlade s lokálnou klinickou praxou.

Kisqali sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.5). Pacientkám je treba odporučiť, aby užívali svoju dávku približne v rovnakom čase každý deň, najlepšie ráno. Ak pacientka po užití dávky vracia alebo dávku vynechá, nemá užiť v ten istý deň dodatočnú dávku. Nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Úprava dávky

Liečba závažných alebo netolerovateľných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Kisqali. Ak je potrebné dávkovanie znížiť, pokyny pre odporúčané zníženie dávky sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Pokyny pre odporúčanú úpravu dávkovania

	Kisqali	
	Dávka	Počet 200 mg tabliet
Začiatková dávka	600 mg/deň	3
Prvé zníženie dávky	400 mg/deň	2
Druhé zníženie dávky	200 mg*/deň	1

* Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky pod 200 mg/deň, liečba sa má natrvalo ukončiť.

Tabuľky 2, 3, 4, 5 a 6 sumarizujú odporúčania pre prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Kisqali počas liečby špecifických nežiaducich reakcií. Liečebný plán každej pacientky sa má riadiť klinickým posudkom ošetrojúceho lekára na základe individuálneho posúdenia prínosu/rizika pre pacientku (pozri časť 4.4).

Pred začatím liečby liekom Kisqali sa má urobiť kompletný krvný obraz. Po začatí liečby sa má kompletný krvný obraz sledovať každé 2 týždne počas prvých 2 cyklov, na začiatku každého cyklu počas nasledujúcich 4 cyklov a potom podľa klinickej potreby.

Tabuľka 2 Úprava dávkovania a liečba – neutropénia

	Stupeň 1 alebo 2* (ANC 1 000/mm ³ - ≤LLN)	Stupeň 3* (ANC 500 - <1 000/mm ³)	Febrilná neutropénia** stupňa 3*	Stupeň 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropénia	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.	Prerušenie dávkovania až do zotavenia na stupeň ≤2. Pokračujte v liečbe liekom Kisqali v rovnakej dávke. Ak sa toxicita stupeň 3 znovu objaví: prerušenie dávkovania až do zotavenia na stupeň ≤2, potom pokračujte v liečbe liekom Kisqali a dávku znížte o 1 úroveň.	Prerušenie dávkovania až do zotavenia na stupeň ≤2. Pokračujte v liečbe liekom Kisqali a dávku znížte o 1 úroveň.	Prerušenie dávkovania až do zotavenia na stupeň ≤2. Pokračujte v liečbe liekom Kisqali a dávku znížte o 1 úroveň.
<p>* Klasifikácia podľa CTCAE verzia 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE = Všeobecné kritéria pre terminológiu nežiaducich udalostí)</p> <p>** Neutropénia stupeň 3 s horúčkou >38,3 °C (alebo nad 38 °C dlhšie ako jednu hodinu a/alebo súbežná infekcia)</p> <p>ANC = absolútny počet neutrofilov; LLN = dolná hranica normy</p>				

Pred začatím liečby liekom Kisqali majú pacientky podstúpiť funkčné vyšetrenie pečene. Po začatí liečby sa majú testy funkcie pečene urobiť každé 2 týždne počas prvých 2 cyklov, na začiatku každého cyklu počas nasledujúcich 4 cyklov a potom podľa klinickej potreby. Ak sa zaznamenajú abnormality stupeň ≥2, odporúča sa častejšie sledovanie.

Tabuľka 3 Úprava dávkovania a liečba – hepatobiliárna toxicita

	Stupeň 1* (> ULN – 3 x ULN)	Stupeň 2* (>3 až 5 x ULN)	Stupeň 3* (>5 až 20 x ULN)	Stupeň 4* (>20 x ULN)
Zvýšenie východiskovej hladiny** AST a/alebo ALT, bez zvýšenia hladiny celkového bilirubínu nad 2 x ULN	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.	Východiskový stupeň <2: Prerušenie dávkovania až do zotavenia na < východiskový stupeň, potom pokračujte v liečbe liekom Kisqali v rovnakej dávke. Ak sa stupeň 2 znovu objaví, pokračujte v liečbe liekom Kisqali v najbližšej nižšej dávke. Východiskový stupeň = 2: Žiadne prerušenie dávkovania.	Prerušenie dávkovania liekom Kisqali až do zotavenia na ≤ východiskový stupeň, potom pokračujte najbližšou nižšou dávkou. Ak sa stupeň 3 znovu objaví, ukončíte liečbu liekom Kisqali.	Ukončíte liečbu liekom Kisqali.
Kombinované zvýšenie hladiny AST a/alebo ALT spolu so zvýšením hladiny celkového bilirubínu, pri absencii cholestázy	Ak sa u pacientky vyvinie hladina ALT a/alebo AST >3x ULN spolu s hladinou celkového bilirubínu >2x ULN bez ohľadu na východiskový stupeň, ukončíte liečbu liekom Kisqali.			
* Klasifikácia podľa CTCAE verzia 4.03 (CTCAE = Všeobecné kritéria pre terminológiu nežiaducich udalostí) ** Východisková hladina = pred začatím liečby ULN = horná hranica normy				

Pred začatím liečby liekom Kisqali sa má urobiť EKG vyšetrenie. Po začatí liečby sa má EKG opakovať približne na 14. deň prvého cyklu a na začiatku druhého cyklu a potom podľa klinickej potreby. V prípade predĺženia QTcF počas liečby sa odporúča častejšie sledovanie EKG.

Tabuľka 4 Úprava dávkovania a liečba – predĺženie QT

EKG s QTcF >480 ms	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dávkovanie sa má prerušiť. 2. Ak sa predĺženie QTcF upraví na <481 ms, pokračujte v liečbe najbližšou nižšou dávkou. 3. Ak sa znovu objaví QTcF \geq481 ms, prerušte dávkovanie až do úpravy QTcF na <481 ms a potom pokračujte v liečbe liekom Kisqali v najbližšej nižšej dávke.
EKG s QTcF >500 ms	<p>Ak je QTcF väčšie ako 500 ms, prerušte liečbu liekom Kisqali až kým je QTcF <481 ms, potom pokračujte v liečbe liekom Kisqali v najbližšej nižšej dávke.</p> <p>Ak sa vyskytne predĺženie QTcF intervalu väčšie ako 500 ms alebo zmena oproti východiskovej hodnote väčšia ako 60 ms v kombinácii s <i>torsade de pointes</i> alebo polymorfnou ventrikulárnou tachykardiou alebo prejavmi/symptómami závažnej arytmie, natrvalo ukončíte liečbu liekom Kisqali.</p>

Tabuľka 5 Úprava dávkovania a liečba –ILD/pneumonitída

	Stupeň 1* (asymptomatický)	Stupeň 2* (symptomatický)	Stupeň 3 alebo 4* (závažný)
ILD/pneumonitída	Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Začnite vhodnú liečbu a sledujte podľa klinickej potreby	Prerušenie dávkovania až do zotavenia na stupeň \leq 1, potom pokračujte v liečbe liekom Kisqali v najbližšej nižšej dávke**	Ukončíte liečbu liekom Kisqali
<p>* Klasifikácia podľa CTCAE verzia 4.03 (CTCAE = Všeobecné kritéria pre terminológiu nežiaducich udalostí)</p> <p>**Ak sa zvažuje pokračovanie v liečbe s liekom Kisqali, je potrebné individuálne zhodnotiť pomer prínosu a rizika</p> <p>ILD = intersticiálna choroba pľúc (Interstitial Lung Disease)</p>			

Tabuľka 6 Úprava dávkovania a liečba – iné toxicity*

Iné toxicity	Stupeň 1 alebo 2**	Stupeň 3**	Stupeň 4**
	Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Začnite vhodnú liečbu a sledujte podľa klinickej potreby	Prerušenie dávkovania až do zotavenia na stupeň \leq 1, potom pokračujte v liečbe liekom Kisqali rovnakej dávke. Ak sa stupeň 3 znovu objaví, pokračujte v liečbe liekom Kisqali v najbližšej nižšej dávke.	Ukončíte liečbu liekom Kisqali.
<p>* Okrem neutropénie, hepatotoxicity, predĺženia QT intervalu a ILD/pneumonitídy.</p> <p>** Klasifikácia podľa CTCAE verzia 4.03 (CTCAE = Všeobecné kritéria pre terminológiu nežiaducich udalostí)</p>			

Pre pokyny na úpravu dávky a ďalšie relevantné informácie o bezpečnosti v prípade prejavov toxicity pozri tiež SmPC súbežne podávaného inhibítora aromatázy, fulvestrantu alebo agonistu LHRH.

Úprava dávky pre použitie lieku Kisqali so silnými inhibítormi CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4 a má sa zvážiť výber alternatívnych, súbežne podávaných liekov s menším potenciálom inhibície CYP3A4. Ak sa pacientke musí podať silný inhibítor CYP3A súbežne s ribociklibom, dávka Kisqali sa má znížiť na 400 mg raz denne (pozri časť 4.5).

U pacientok, ktorým bola dávka ribociklibu znížená na 400 mg denne a u ktorých je nevyhnutné začať súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4, sa má dávka znížiť na 200 mg.

U pacientok, ktorým bola dávka ribociklibu znížená na 200 mg denne a u ktorých je nevyhnutné začať súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4, sa má liečba liekom Kisqali prerušiť.

Vzhľadom na variabilitu medzi pacientkami odporúčaná úprava dávky nemusí byť optimálna u všetkých pacientok, a preto sa odporúča starostlivé sledovanie prejavov toxicity. Keď sa liečba silným inhibítorom ukončí, po uplynutí minimálne 5 polčasov silného inhibítora CYP3A4 sa má dávka Kisqali zmeniť na dávku používanú pred začatím liečby silným inhibítorom CYP3A4 (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Osobitné skupiny pacientok

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatočná dávka 200 mg. Kisqali sa neskúmala u pacientok s rakovinou prsníka s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. U pacientok so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa môže zvýšiť (menej ako 2-násobne) expozícia ribociklibu a odporúča sa začiatočná dávka 400 mg Kisqali raz denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Kisqali u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie pacientky

U pacientok starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Kisqali sa má užívať perorálne raz denne s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, drviť alebo deliť pred prehltnutím. Žiadna tableta sa nemá užiť ak je zlomená, prasknutá alebo iným spôsobom porušená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na arašidy, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kritické viscerálne ochorenie

Účinnosť a bezpečnosť ribociklibu sa neskúmala u pacientov s kritickým viscerálnym ochorením.

Neutropénia

Na základe závažnosti neutropénie možno bude nutné liečbu liekom Kisqali prerušiť, znížiť dávku alebo liečbu ukončiť, ako je opísané v tabuľke 2 (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatobiliárna toxicita

Pred začatím liečby liekom Kisqali majú pacientky podstúpiť funkčné vyšetrenie pečene. Po začatí liečby sa má sledovať funkcia pečene (pozri časti 4.2 a 4.8).

Na základe závažnosti zvýšenia hladín transamináz možno bude nutné liečbu liekom Kisqali prerušiť, znížiť dávku alebo liečbu ukončiť, ako je opísané v tabuľke 3 (pozri časti 4.2 a 4.8). Odporúčania pre pacientky so zvýšenou hladinou AST/ALT s východiskovým stupňom ≥ 3 neboli stanovené.

Predĺženie intervalu QT

V štúdií E2301 (MONALEESA-7) sa pozorovalo predĺženie QTcF intervalu o >60 ms v porovnaní so vstupnými hodnotami u 14/87 (16,1 %) pacientok, ktoré dostávali Kisqali s tamoxifénom a u 18/245 (7,3 %) pacientok, ktoré dostávali Kisqali s nesteroidným inhibítorom aromatázy (NSAI). Užívanie Kisqali v kombinácii s tamoxifénom sa neodporúča (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pred začatím liečby sa má urobiť EKG vyšetrenie. Liečba liekom Kisqali sa má začať len u pacientok s hodnotami QTcF menej ako 450 ms. EKG sa má opakovať približne na 14. deň prvého cyklu a na začiatku druhého cyklu a potom podľa klinickej potreby (pozri časti 4.2 a 4.8).

Vhodné sledovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka, vápnika, fosforu a horčíka) sa má vykonať pred začatím liečby, na začiatku prvých 6 cyklov a potom podľa klinickej potreby. Akákoľvek abnormalita sa má upraviť pred začatím liečby liekom Kisqali a počas liečby liekom Kisqali.

Použitíu lieku Kisqali je potrebné sa vyhnúť u pacientok, ktoré už majú predĺžený QTc alebo majú významné riziko vzniku jeho predĺženia. Patria sem pacientky:

- so syndrómom dlhého QT;
- s nekompenzovaným alebo významným ochorením srdca, vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho srdcového zlyhávania, nestabilnej angíny pectoris a bradyarytmie;
- s abnormalitami elektrolytov.

Je potrebné sa vyhnúť použitiu lieku Kisqali s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, a/alebo so silnými inhibítormi CYP3A4, pretože to môže viesť ku klinicky významnému predĺženiu intervalu QTcF (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.1). Ak nie je možné vyhnúť sa liečbe silným inhibítorom CYP3A4, dávka sa má znížiť na 400 mg raz denne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Na základe pozorovaného predĺženia QT počas liečby, možno bude nutné liečbu liekom Kisqali prerušiť, znížiť dávku alebo liečbu ukončiť, ako je opísané v tabuľke 4 (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Závažné kožné reakcie

Pri liečbe s Kisqali bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na závažné kožné reakcie (napr. progresívne rozšírené kožné vyrážky, často s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach), Kisqali sa má okamžite vysadiť.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída bola hlásená pri Kisqali. U pacientov je potrebné sledovať pľúcne príznaky svedčiacie o ILD/pneumonitíde, ktoré môžu zahŕňať hypoxiu, kašeľ a dýchavičnosť a dávka sa má upraviť v súlade s tabuľkou 5 (pozri časť 4.2).

Na základe závažnosti ILD/pneumonitídy, ktorá môže byť fatálna, môže byť potrebné prerušenie

dávkovania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby s liekom KISQALI, ako je opísané v tabuľke 5 (pozri časť 4.2).

Zvýšenie kreatinínu v krvi

Ribociklib ako inhibítor obličkových transportérov – transportéra organických kationov 2 (OCT2) a proteínu 1 extrúzie viacerých liekov a toxínov (MATE1), ktoré sa podieľajú na aktívnej sekrécii kreatinínu z proximálnych tubulov, môže spôsobiť zvýšenie kreatinínu v krvi (pozri časť 4.5).

V prípade zvýšenia kreatinínu v krvi počas liečby sa odporúča vykonať ďalšie vyšetrenie funkcie obličiek, aby sa vylúčila porucha funkcie obličiek.

Substráty CYP3A4

Ribociklib je pri dávke 600 mg silným inhibítorom CYP3A4 a pri dávke 400 mg stredne silným inhibítorom CYP3A4. Medzi ribociklibom a liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 preto môže dochádzať k interakciám vedúcim k zvýšenej sérovej koncentrácii substrátov CYP3A4 (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní senzitivných CYP3A4 substrátov s úzkym terapeutickým indexom sa odporúča opatrnosť a je potrebné preveriť odporúčania uvedené v SmPC týchto liekov týkajúce sa ich súbežného užívania s inhibítormi CYP3A4.

Porucha funkcie obličiek

Odhaduje sa, že odporúčaná začiatková dávka 200 mg pre pacientky s ťažkou poruchou funkcie obličiek bude mať za následok približne o 45% nižšiu expozíciu v porovnaní so štandardnou začiatkovou dávkou u pacientok s normálnou funkciou obličiek. Účinnosť pri tejto začiatkovej dávke sa neskúmala. Opatrnosť je potrebná u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek s dôkladným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby liekom KISQALI a počas minimálne 21 dní po užití poslednej dávky (pozri časť 4.6).

Sójový lecitín

KISQALI obsahuje sójový lecitín. Pacienti, ktorí sú precitlivení na arašidy alebo sóju, nesmú užívať KISQALI (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie ribociklibu

Ribociklib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Preto lieky, ktoré môžu ovplyvniť aktivitu enzýmu CYP3A4, môžu zmeniť farmakokinetiku ribociklibu. Súbežné podanie silného inhibítora CYP3A4 ritonaviru (100 mg dvakrát denne po dobu 14 dní) s jednorazovou 400 mg dávkou ribociklibu zvýšilo expozíciu ribociklibu (AUC_{inf}) a maximálnu koncentráciu (C_{max}) u zdravých jedincov 3,2- a 1,7-násobne, v uvedenom poradí, v porovnaní s jednorazovou dávkou 400 mg ribociklibu podanou samostatne. C_{max} a AUC_{last} pre LEQ803 (hlavný metabolit ribociklibu predstavujúci menej ako 10 % expozície pôvodnej zlúčeniny) sa znížili o 96 % a 98 %, v uvedenom poradí.

Musí sa vyhnúť súbežnému použitiu silných inhibítorov CYP3A4, zahŕňajúcich okrem iného: klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodón, nefinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telitromycín, verapamil a vorikonazol (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť súbežné podávanie náhradných liekov s menším potenciálom inhibovať CYP3A4 a pacientky sa majú sledovať kvôli výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s ribociklibom (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podaniu lieku Kisqali so silným inhibítorom CYP3A4, dávka Kisqali sa má znížiť tak, ako je uvedené v časti 4.2. Pre takúto úpravu dávky však neexistujú žiadne klinické údaje. Vzhľadom na variabilitu medzi pacientkami nemusí byť odporúčaná úprava dávky optimálna u všetkých pacientok, a preto sa odporúča starostlivé sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s ribociklibom. V prípade toxicity súvisiacej s ribociklibom sa má upraviť dávka alebo sa má prerušiť liečba až do ustúpenia toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2). Po ukončení liečby silným inhibítorom CYP3A4 a uplynutí minimálne 5 polčasov inhibítora CYP3A4 (pozri SmPC príslušného CYP3A4 inhibítora) sa má pokračovať dávkou Kisqali, ktorá sa použila pred začatím liečby silným inhibítorom CYP3A4.

Fyziologicky založené farmakokinetické simulácie naznačili, že pri 600 mg dávke ribociklibu môže stredne silný inhibítor CYP3A4 (erytromycín) zvýšiť v rovnovážnom stave C_{max} a AUC ribociklibu 1,2-násobne a 1,3-násobne, v uvedenom poradí. U pacientov užívajúcich zníženú dávku ribociklibu 400 mg raz denne sa odhaduje v rovnovážnom stave zvýšenie C_{max} a AUC 1,4-násobne a 2,1-násobne, v uvedenom poradí. Pri dávke 200 mg raz denne sa predpokladá 1,7-násobné a 2,8-násobné zvýšenie, v uvedenom poradí. Pri začatí liečby miernymi a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 nie je potrebná žiadna úprava dávky ribociklibu. Odporúča sa však sledovať nežiaduce reakcie súvisiace s ribociklibom.

Pacientky je potrebné informovať, aby sa vyhli grapefruitu alebo grapefruitovému džúsu. Je o nich známe, že inhibujú enzýmy cytochrómu CYP3A4 a môžu zvýšiť expozíciu ribociklibu.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie ribociklibu

Súbežné podanie silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg denne po dobu 14 dní) s jednorazovou 600 mg dávkou ribociklibu znížilo AUC_{inf} a C_{max} ribociklibu o 89 % a 81 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s jednorazovou dávkou 600 mg ribociklibu podanou samostatne zdravým jedincom. C_{max} LEQ803 sa zvýšila 1,7-násobne a AUC_{inf} sa znížila o 27 %, v uvedenom poradí. Súbežné použitie silných induktorov CYP3A4 môže preto viesť k zníženej expozícii a následne riziku nedostatočnej účinnosti. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu silných induktorov CYP3A4, zahŕňajúcich okrem iného fenytoín, rifampicín, karbamazepín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Má sa zvážiť náhradný súbežne podávaný liek bez potenciálu alebo s minimálnym potenciálom indukovať CYP3A4.

Účinok stredne silných induktorov CYP3A4 na expozíciu ribociklibu sa neskúmal. Fyziologicky založené farmakokinetické simulácie naznačili, že stredne silný induktor CYP3A4 (efavirenz) môže v rovnovážnom stave znížiť C_{max} a AUC ribociklibu o 51 % a 70 %, v uvedenom poradí. Súbežné použitie stredne silných induktorov CYP3A4 preto môže viesť k zníženiu expozície a následne k riziku zníženia účinnosti, najmä u pacientov liečených dávkou 400 mg alebo 200 mg ribociklibu raz denne.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zmenené liekom Kisqali

Ribociklib je stredne silný až silný inhibítor CYP3A4 a môže ovplyvňovať lieky, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4, čo môže viesť k zvýšeniu sérových koncentrácií súbežne použitých liekov.

Súbežné podanie midazolamu (substrát CYP3A4) s viacnásobnými dávkami Kisqali (400 mg) zvýšilo u zdravých jedincov expozíciu midazolamu o 280 % (3,80-násobne), v porovnaní s podaním samotného midazolamu. Simulácie použitím fyziologicky založených farmakokinetických modelov naznačili, že po podaní lieku Kisqali v klinicky relevantnej dávke 600 mg sa očakáva 5,2-násobné zvýšenie AUC midazolamu. Preto sa zakaždým, keď sa ribociklib podáva súbežne s inými liekmi, musí preveriť SmPC iných liekov kvôli odporúčaniam týkajúcim sa súbežného podania s inhibítormi CYP3A4. Ak sa Kisqali podáva so senzitívnymi substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom, odporúča sa opatrnosť (pozri časť 4.4). Dávku citlivého substrátu CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom, zahŕňajúceho okrem iného alfentanil, cyklosporín, everolimus, fentanyl, sirolimus

a takrolimus, môže byť potrebné znížiť, pretože ribociklib môže zvýšiť ich expozíciu.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podaniu ribociklibu v dávke 600 mg s nasledujúcimi substrátmi CYP3A4: alfuzosín, amiodarón, cisaprid, pimozid, chinidín, ergotamín, dihydroergotamín, kvetiapín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam.

Súbežné podanie kofeínu (substrát CYP1A2) s viacnásobnými dávkami Kisqali (400 mg) zvýšilo v porovnaní s podaním samotného kofeínu u zdravých jedincov expozíciu kofeínu o 20 % (1,20-násobne). V klinicky relevantnej dávke 600 mg predpovedali simulácie použitím fyziologicky založených farmakokinetických (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) modelov len slabé inhibičné účinky ribociklibu na substráty CYP1A2 (<2-násobné zvýšenie AUC).

Liečivá, ktoré sú substrátmi transportérov

In vitro hodnotenia naznačili, že ribociklib má potenciál inhibovať aktivitu transportérov liekov P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 a BSEP. Pri súbežnej liečbe so senzitívnymi substrátmi týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom, zahŕňajúcimi okrem iného digoxín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín a metformín sa odporúča opatrnosť a sledovanie toxicity.

Interakcie liek - jedlo

Kisqali sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časti 4.2 a 5.2).

Lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka

Ribociklib vykazuje vysokú solubilitu pri alebo pod pH 4,5 a v bio relevantnom médiu (pri pH 5,0 a 6,5). Súbežné podanie ribociklibu s liekmi, ktoré zvyšujú pH v žalúdku, sa nehodnotilo v klinickej štúdií; v populačnej farmakokinetickej analýze a nekompartmentovej farmakokinetickej analýze sa však nepozorovala zmenená absorpcia ribociklibu.

Liekové interakcie medzi ribociklibom a letrozolom

Údaje z klinickej štúdie u pacientok s karcinómom prsníka a populačná farmakokinetická analýza ukázali, že medzi ribociklibom a letrozolom nie je žiadna lieková interakcia po súbežnom podaní týchto liekov.

Liekové interakcie medzi ribociklibom a anastrozolom

Údaje z klinickej štúdie u pacientok s karcinómom prsníka ukázali, že medzi ribociklibom a anastrozolom nie je žiadna klinicky relevantná lieková interakcia po súbežnom podaní týchto liekov.

Liekové interakcie medzi ribociklibom a fulvestrantom

Údaje z klinickej štúdie u pacientok s karcinómom prsníka ukázali, že fulvestrant nemá žiadne klinicky významné účinky na expozíciu ribociklibu po súbežnom podaní týchto liekov.

Liekové interakcie medzi ribociklibom a tamoxifénom

Údaje z klinickej štúdie u pacientok s karcinómom prsníka ukázali, že expozícia tamoxifénu bola približne 2-násobne zvýšená po súbežnom podaní ribociklibu a tamoxifénu.

Liekové interakcie medzi ribociklibom a perorálnymi kontraceptívami

Štúdie liekových interakcií medzi ribociklibom a perorálnymi kontraceptívami sa nerealizovali (pozri časť 4.6).

Očakávané interakcie

Antiarytmiká a iné lieky, ktoré môžu predĺžiť interval QT

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podaniu Kisqali s liekmi so známym potenciálom predĺžiť interval QT, ako sú antiarytmiká (zahŕňajúce okrem iného amiodarón, dizopyramid, prokaínamid, chinidín a sotalol), a liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT (zahŕňajúcimi okrem iného chlorochín, halofantrín, klaritromycín, ciprofloxacín, levofloxacín, azitromycín, haloperidol, metadón, moxifloxacín, bepridil, pimozid a intravenózne ondansetrón) (pozri časť 4.4). Rovnako sa neodporúča používať Kisqali v kombinácii s tamoxifénom (pozri časti 4.1, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Pred začatím liečby s liekom Kisqali sa má overiť neprítomnosť gravidity.

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Kisqali, majú používať účinnú antikoncepciu (napr. dvojbariérová antikoncepcia) počas liečby a počas minimálne 21 dní po ukončení liečby liekom Kisqali.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Na základe zistení u zvierat môže ribociklib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podá gravidnej žene (pozri časť 5.3). Kisqali sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ribociklib vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch ribociklibu na dojčené dieťa alebo o účinkoch ribociklibu na tvorbu mlieka. Ribociklib a jeho metabolity sa ľahko vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov. Pacientky užívajúce Kisqali nemajú dojčiť minimálne počas 21 dní po užití poslednej dávky.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa účinkov ribociklibu na fertilitu. Na základe štúdií na zvieratách môže ribociklib zhoršovať fertilitu u mužov vo fertilnom veku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kisqali môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientky je potrebné informovať, aby boli opatrné pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov v prípade, že počas liečby liekom Kisqali pocítia únavu, závrat alebo vertigo (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásené s frekvenciou $\geq 20\%$) v súbore združených dát, u ktorých frekvencia pre Kisqali podávané v akejkoľvek kombinácii presahuje frekvenciu pre placebo podávané v akejkoľvek kombinácii, boli neutropénia, infekcie, nauzea, únava, hnačka, leukopénia, vracanie, bolesť hlavy, zápcha, alopecia, kašeľ, vyrážka, bolesť chrbta, anémia a abnormálne hodnoty testov funkcie pečene.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami stupeň 3/4 (hlásené s frekvenciou $\geq 2\%$) v súbore združených dát, u ktorých frekvencia pre Kisqali podávané v akejkoľvek kombinácii presahuje frekvenciu pre

placebo podávané v akejkoľvek kombinácii, boli neutropénia, leukopénia, abnormálne hodnoty testov funkcie pečene, lymfopénia, infekcie, bolesť chrbta, anémia, únava, hypofosfatémia a vracanie.

K zníženiu dávky v dôsledku nežiaducich udalostí, bez ohľadu na príčinu, došlo u 39,5 % pacientok, ktorým bolo podávané Kisqali v klinických štúdiách fázy III bez ohľadu na kombináciu a trvalé ukončenie liečby bolo hlásené u 8,7 % pacientok, ktorým bolo podávané Kisqali v akejkoľvek kombinácii v klinických štúdiách fázy III.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Celkové vyhodnotenie bezpečnosti Kisqali je založené na súbore združených údajov od 1 065 pacientok, ktoré dostávali Kisqali v kombinácii s endokrinnou terapiou (N=582 v kombinácii s inhibítorom aromatázy a N=483 v kombinácii s fulvestrantom), a ktoré boli zahrnuté do randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdií fázy III (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podskupina NSAI a MONALEESA-3) pri HR-pozitívnom, HER2-negatívnom pokročilom alebo metastatickom karcinóme prsníka. Ďalšie nežiaduce liekové reakcie sa zaznamenali po uvedení lieku na trh.

Medián trvania expozície skúšanej liečbe napriec súborom združených údajov zo štúdií fázy III bol 19,2 mesiacov, pričom 61,7 % pacientok malo expozíciu ≥ 12 mesiacov.

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií fázy III (tabuľka 7) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, s najčastejšími reakciami ako prvými. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú reakciu založená na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie pozorované v troch klinických štúdiách fázy III a po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	
Infekcie ¹	Veľmi časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neutropénia, leukopénia, anémia, lymfopénia	Veľmi časté
Trombocytopenia, febrilná neutropénia	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté
Hypokalcémia, hypokaliémia, hypofosfatémia	Časté
Poruchy nervového systému	
Bolesť hlavy, závrat	Veľmi časté
Vertigo	Časté
Poruchy oka	
Zvýšená lakrimácia, suché oko	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Synkopa	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Dyspnoe, kašeľ	Veľmi časté
Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída*	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Nauzea, hnačka, vracanie, zápcha, bolesť brucha ² , stomatitída, dyspepsia	Veľmi časté
Dysgeúzia	Časté

Poruchy pečene a žlčových ciest	
Hepatotoxicita ³	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Alopécia, vyrážka ⁴ , pruritus	Veľmi časté
Suchá koža, erytém, vitiligo	Časté
Toxická epidermálna nekrolýza (TEN)*	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Bolesť chrbta	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Únava, periférny edém, pyrexia, asténia	Veľmi časté
Bolesť v orofaryngu, suchosť v ústach	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Abnormálne hodnoty testov funkcie pečene ⁵	Veľmi časté
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, predĺženie QT na elektrokardiograme	Časté
*Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh. ¹ Infekcie: infekcie močových ciest, infekcie dýchacích ciest, gastroenteritída, sepsa (<1 %). ² Bolesť brucha: bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha. ³ Hepatotoxicita: hepatálna cytolýza, hepatocelulárne poškodenie, poškodenie pečene spôsobené liekom (<1 %), hepatotoxicita, zlyhanie pečene, autoimunitná hepatitída (jediný prípad). ⁴ Vyrážka: vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pruritická vyrážka. ⁵ Abnormálne hodnoty testov funkcie pečene: zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina bilirubínu v krvi.	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

Neutropénia bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou (75,4 %) a pokles počtu neutrofilov stupeň 3 alebo 4 (na základe laboratórnych nálezov) bol hlásený u 62,0 % pacientok dostávajúcich Kisqali v akejkoľvek kombinácii v štúdiách fázy III.

U pacientok, ktoré mali neutropéniu stupeň 2, 3 alebo 4, bol medián do nástupu 17 dní u tých pacientok, u ktorých sa udalosť vyskytla. Medián času do ústupu stupňa ≥ 3 (na normalizáciu alebo stupeň <3) bol 12 dní v ramenách liečených Kisqali v akejkoľvek kombinácii po prerušení liečby a/alebo znížení dávky a/alebo ukončení liečby. Febrilná neutropénia bola hlásená približne u 1,7 % pacientok vystavených lieku Kisqali v štúdiách fázy III. Pacientky majú byť poučené, aby ihneď hlásili akúkoľvek horúčku.

Neutropénia bola na základe závažnosti kontrolovaná laboratórnym sledovaním, prerušením liečby a/alebo úpravou dávky. Ukončenie liečby v dôsledku neutropénie bolo nízke (0,8 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hepatobiliárna toxicita

V klinických štúdiách fázy III sa vyskytli udalosti hepatobiliárnej toxicity u vyššieho podielu pacientok v ramenách s Kisqali v akejkoľvek kombinácii v porovnaní s ramenami s placebom v akejkoľvek kombinácii (27,3 % oproti 19,6 %, v uvedenom poradí), s väčším počtom nežiaducich udalostí stupeň 3/4 hlásených u pacientok liečených Kisqali v akejkoľvek kombinácii (13,2 % oproti 6,1 %, v uvedenom poradí). Pozorované bolo zvýšenie hladín transamináz. V ramenách s Kisqali a placebom boli hlásené zvýšenia hladín ALT stupeň 3 alebo 4 (11,2 % oproti 1,7 %) a AST (7,8 % oproti 2,1 %) v uvedenom poradí. Súbežné zvýšenia hladín ALT alebo AST väčšie ako trojnásobok hornej hranice normálu a celkového bilirubínu väčšie ako dvojnásobok hornej hranice normálu, s normálnou alkalickou fosfatázou a v neprítomnosti cholestázy sa vyskytli u 6 pacientok (4 pacientky v štúdiu A2301 [MONALEESA-2], u ktorých sa hladiny upravili do normálu v priebehu 154 dní a 2 pacientky v štúdiu F2301 [MONALEESA-3], u ktorých sa hladiny upravili do normálu v priebehu 121 a 532 dní, v uvedenom poradí) po ukončení liečby liekom Kisqali. V štúdiu E2301 (MONALEESA-7) neboli hlásené žiadne takéto prípady.

Prerušenie dávkovania a/alebo úprava dávky v dôsledku udalostí hepatobiliárnej toxicity boli hlásené u 12,3 % pacientok liečených Kisqali v akejkoľvek kombinácii, hlavne kvôli zvýšeniu hladiny ALT (7,9 %) a/alebo zvýšeniu hladiny AST (7,3 %). K ukončeniu liečby liekom Kisqali v akejkoľvek kombinácii kvôli abnormálnym hodnotám testov funkcie pečene alebo hepatotoxicite došlo u 2,4 % a 0,3 % pacientok v uvedenom poradí (pozri časti 4.2 a 4.4).

V klinických štúdiách fázy III sa vyskytlo 70,9 % (90/127) udalostí zvýšenia hladín ALT alebo AST stupeň 3 alebo 4 v priebehu prvých 6 mesiacov liečby. U pacientok, ktoré mali zvýšenie hladín ALT/AST stupeň 3 alebo 4, bol medián času do nástupu 92 dní v ramenách liečených Kisqali v akejkoľvek kombinácii. Medián času do ústupu (na normalizáciu alebo stupeň ≤ 2) bol 21 dní v ramenách liečených Kisqali v akejkoľvek kombinácii.

Predĺženie QT

V štúdií E2301 (MONALEESA-7) bol pozorovaný priemerný nárast QTcF v porovnaní so vstupnými hodnotami približne o 10 ms väčší v podskupine s tamoxifénom a placebom v porovnaní s podskupinou s NSAÍ a placebom, čo naznačuje, že tamoxifén samotný spôsoboval predĺženie QTcF, čo môže prispievať ku QTcF hodnotám pozorovaným v skupine s Kisqali a tamoxifénom. V ramene s placebom sa vyskytol nárast QTcF intervalu o >60 ms v porovnaní so vstupnými hodnotami u 6/90 (6,7 %) pacientok, ktoré dostávali tamoxifén a u žiadnej z pacientok, ktoré dostávali NSAÍ (pozri časť 5.2). Nárast intervalu QTcF o >60 ms v porovnaní so vstupnými hodnotami bol pozorovaný u 14/87 (16,1 %) pacientok, ktoré dostávali Kisqali a tamoxifén a u 18/245 (7,3 %) pacientok, ktoré dostávali Kisqali a NSAÍ. Používanie Kisqali v kombinácii s tamoxifénom sa neodporúča (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách fázy III malo 9,3 % pacientok v ramenách s Kisqali a inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom a 3,5 % v ramenách s placebom a inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom najmenej jednu udalosť predĺženia intervalu QT (vrátane predĺženia QT na elektrokardiograme a synkopy). Preskúmanie EKG údajov ukázalo, že 15 pacientok (1,4 %) malo hodnoty QTcF >500 ms po východiskovej hodnote a 61 pacientok (5,8 %) malo >60 ms zvýšenie oproti východiskovým intervalom QTcF. Neboli žiadne hlásenia *torsade de pointes*. Prerušenia liečby/úpravy dávky z dôvodu predĺženia QT na elektrokardiograme a synkopy boli hlásené u 2,9 % pacientok liečených Kisqali a inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom.

Analýza EKG údajov ukázala 55 pacientok (5,2 %) a 12 pacientok (1,5 %) s aspoň jednou hodnotou QTcF >480 ms po východiskovej hodnote pre ramena s Kisqali a inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom a ramena s placebom a inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom v uvedenom poradí. U pacientok, ktoré mali predĺženie QTcF >480 ms, bol medián času do nástupu 15 dní bez ohľadu na kombináciu a tieto zmeny boli reverzibilné pri prerušení liečby a/alebo znížení dávky (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

V troch pivotných štúdiách bolo ribociklibom liečených 341 pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek a 97 pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Do štúdií nebola zaradená žiadna pacientka s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.1). Existovala korelácia medzi stupňom poruchy funkcie obličiek na začiatku liečby a hodnotami kreatinínu v krvi počas liečby. U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovala mierne zvýšená miera predĺženia QT intervalu a trombocytopenie. Monitorovanie a odporúčania na úpravu dávky pre tieto toxicity, pozri časti 4.2. a 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s hlásenými prípadmi predávkovania liekom Kisqali. V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť symptómy ako nauzea a vracanie. Okrem toho sa môžu vyskytnúť hematologická toxicita (napr. neutropénia, trombocytopenia) a prípadné predĺženie QTc. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať podľa potreby všeobecná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EF02

Mechanizmus účinku

Ribociklib je selektívnym inhibítorom cyklín-závislej kinázy (*cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 a 6, čo vedie u 50 % inhibícií (IC₅₀) k hodnotám 0,01 µM (4,3 ng/ml) a 0,039 µM (16,9 ng/ml) v biochemických rozboroch, v uvedenom poradí. Tieto kinázy sú aktivované po väzbe na D-cyklíny a zohrávajú kľúčovú úlohu v signálnych dráhach, ktoré vedú k progresii bunkového cyklu a bunkovej proliferácii. Komplex cyklínu D-CDK4/6 reguluje priebeh bunkového cyklu prostredníctvom fosforylácie proteínu retinoblastómu (pRb).

V *in vitro* štúdiách ribociklib znížil fosforyláciu pRb, čo viedlo k zastaveniu bunkového cyklu vo fáze G1, a znížil bunkovú proliferáciu v bunkových líniiach karcinómu prsníka. *In vivo* liečba ribociklibom v monoterapii viedla k regresii tumoru, ktorá korelovala s inhibíciou fosforylácie pRb.

V *in vivo* štúdiách s použitím xenograftického modelu získaného od pacientky s karcinómom prsníka s pozitívou estrogénového receptora viedlo použitie kombinácie ribociklibu a antiestrogénov (t.j. letrozol) k inhibícii rastu superiorného tumoru s udržiavaním regresie tumoru a oneskoreniu opätovného rastu tumoru po ukončení liečby v porovnaní s podávaním každej látky samostatne. Navyše sa vyhodnocovala *in vivo* protinádorová aktivita ribociklibu v kombinácii s fulvestrantom u imunodeficientných myši nesúcich xenografty ľudského karcinómu prsníka ZR751 ER+ a kombinácia s fulvestrantom spôsobila úplnú inhibíciu rastu tumoru.

Pri testovaní v paneli bunkových líniiach karcinómu prsníka so známym stavom ER ribociklib preukázal, že je účinnejší v ER+ bunkových líniiach karcinómu prsníka než v líniiach ER-. V doposiaľ testovaných predklinických modeloch bol pre aktivitu ribociklibu potrebný intaktný pRb.

Elektrofyziológia srdca

Po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave boli pre vyhodnotenie účinku ribociklibu na interval QTc u pacientok s pokročilým karcinómom urobené sériové, trojnásobné EKG vyšetrenia. Do farmakokineticko-farmakodynamickkej analýzy bolo zaradených celkovo 997 pacientok liečených ribociklibom v dávkach v rozmedzí od 50 do 1 200 mg. Analýza naznačila, že ribociklib spôsobuje zvýšenie intervalu QTcF závislé na koncentrácii. Odhadovaná priemerná zmena QTcF od východiskovej hodnoty pri 600 mg Kisqali v kombinácii s NSAI alebo fulvestrantom bola 22,0 ms (90% IS: 20,56; 23,44) a 23,7 ms (90% IS: 22,31; 25,08), v uvedenom poradí, pri geometrickom priemere C_{max} v rovnovážnom stave, v porovnaní s 34,7 ms (90% IS: 31,64; 37,78) v kombinácii s tamoxifénom (pozri časť 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií fázy III v liečbe postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, s negatívnou HER2, ktoré nedostali žiadnu predchádzajúcu terapiu pri pokročilom ochorení, v kombinácii s letrozolom oproti samotnému letrozolu.

Celkovo 668 pacientok bolo randomizovaných v pomere 1:1 a dostávalo buď Kisqali v dávke 600 mg a letrozol (n=334) alebo placebo a letrozol (n=334), stratifikovaných podľa prítomnosti metastáz v pečeni a/alebo pľúcach (áno [n=292 (44 %)] oproti nie [n=376 (56 %)]). Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli vyrovnané a porovnateľné medzi ramenami štúdie. Kisqali sa podával perorálne v dávke 600 mg denne po dobu 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasledovalo 7 dní bez liečby v kombinácii s letrozolom v dávke 2,5 mg raz denne po dobu 28 dní. Pacientky nesmeli prejsť z placebo na Kisqali počas štúdie alebo po progresii ochorenia.

Pacientky zaradené do tejto štúdie mali medián veku 62 rokov (rozmedzie 23 až 91). 44,2 % pacientok bolo vo veku 65 rokov a starších, vrátane 69 pacientok starších ako 75 rokov. Pacientky zahŕňali belošky (82,2 %), aziatky (7,6 %) a černošky (2,5 %). Všetky pacientky mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. V ramene s Kisqali, 46,6 % pacientok dostávalo chemoterapiu v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom nastavení a 51,3 % dostávalo antihormonálnu terapiu v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom nastavení pred vstupom do štúdie. 34,1 % pacientok bolo *de novo*. 22,0 % pacientok malo iba ochorenie kostí a 58,8 % pacientok malo viscerálne ochorenie. Pacientky s predchádzajúcou (neo)adjuvantnou liečbou s anastrozolom alebo letrozolom museli ukončiť túto liečbu najneskoršie 12 mesiacov pred randomizáciou.

Primárna analýza

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bol splnený v čase plánovanej predbežnej analýzy uskutočnenej po zaznamenaní 80 % cieľových udalostí prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS) za použitia kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1), na základe hodnotenia skúšajúceho v celej populácii (všetky randomizované pacientky) a zaslepeného nezávislého centrálného rádiologického hodnotenia.

Výsledky účinnosti preukázali v analýze celého súboru štatisticky signifikantné zlepšenie PFS u pacientok, ktorým boli podávané Kisqali a letrozol, v porovnaní s pacientkami, ktorým boli podávané placebo a letrozol (pomer rizika 0,556; 95% IS: 0,429; 0,720, p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu 0,00000329), s klinicky významným liečebným účinkom.

Údaje celkového stavu zdravia/QoL nepreukázali žiadny relevantný rozdiel medzi ramenom s liekom Kisqali a letrozolom a ramenom s placebom a letrozolom.

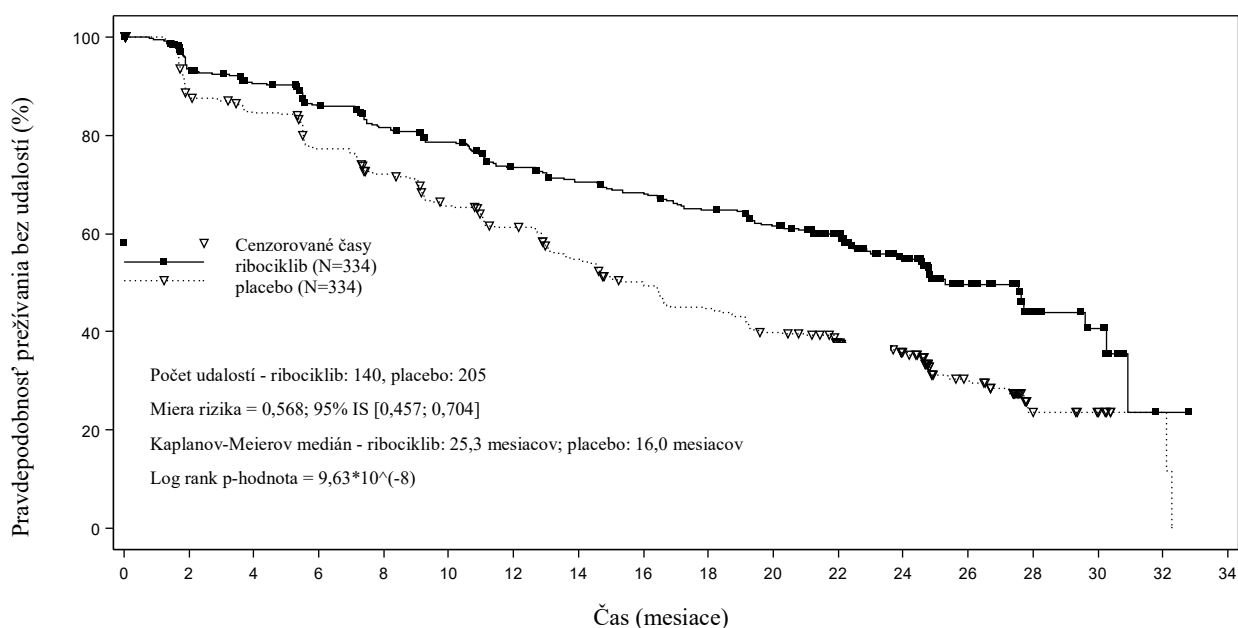
Novšia aktualizácia údajov účinnosti (ukončenie zberu údajov 2. januára 2017) je uvedená v tabuľkách 8 a 9.

Medián PFS bol 25,3 mesiacov (95% IS: 23,0; 30,3) u pacientok liečených ribociklibom a letrozolom a 16,0 mesiacov (95% IS: 13,4; 18,2) u pacientok, ktorým boli podávané placebo a letrozol. U 54,7 % pacientok dostávajúcich ribociklib a letrozol sa odhadovalo, že budú PFS v 24. mesiaci v porovnaní s 35,9 % v ramene s placebom a letrozolom.

Tabuľka 8 MONALEESA-2 - Výsledky účinnosti (PFS) založené na rádiologickom hodnotení skúšajúcim (ukončenie zberu údajov - 2. január 2017)

	Aktualizovaná analýza	
	Kisqali a letrozol N=334	Placebo a letrozol N=334
Prežívanie bez progresie		
Medián PFS [mesiace] (95% IS)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Stupeň rizika (95% IS)	0,568 (0,457-0,704)	
p-hodnota ^a	9,63×10 ⁻⁸	
IS=interval spoľahlivosti; N=počet pacientok		
^a p-hodnota je získaná z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.		

Obrázok 1 MONALEESA-2 - Kaplanova-Meierova krivka PFS na základe hodnotenia skúšajúcim (ukončenie zberu údajov - 2. január 2017)



Počet pacientov s pretrvávajúcím rizikom																		
Čas	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ribociclib	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

Uskutočnila sa séria analýz s vopred špecifikovanou podskupinou PFS na základe prognostických faktorov a východiskových charakteristík za účelom skúmania vnútornej konzistencie liečebného účinku. Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena s Kisqali a letrozolom sa pozorovalo vo všetkých individuálnych patientskych podskupinách z hľadiska veku, rasy, predchádzajúcej adjuvantnej alebo neoadjuvantnej chemoterapie alebo hormonálnej terapie, ochorením pečene a/alebo pľúc a len metastatického ochorenia kostí. Toto bolo evidentné u pacientok s metastázami v pečeni a/alebo pľúcach (HR 0,561 [95% IS: 0,424; 0,743], s mediánom prežívania bez progresie [mPFS] 24,8 mesiacov pre Kisqali s letrozolom oproti 13,4 mesiacom pre samotný letrozol alebo bez metastáz v pečeni a/alebo pľúcach (HR 0,597 [95% IS: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 mesiacov oproti 18,2 mesiacom).

Aktualizované výsledky pre celkovú odpoveď a mieru klinického prínosu sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 MONALEESA-2 - Výsledky účinnosti (ORR, CBR) na základe hodnotenia skúšajúcim (ukončenie zberu údajov - 2. január 2017)

Analyzá	Kisqali plus letrozol (%, 95% IS)	Placebo plus letrozol (%, 95% IS)	p-hodnota ^c
Analyzá celého súboru	N=334	N=334	
Miera celkovej odpovede ^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Miera klinického prínosu ^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pacientky s merateľným ochorením	n=257	n=245	
Miera celkovej odpovede ^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Miera klinického prínosu ^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR (<i>overall response rate</i> , ORR): Miera celkovej odpovede = podiel pacientok s úplnou odpoveďou + čiastočnou odpoveďou ^b CBR (<i>clinical benefit rate</i> , CBR): Miera klinického prínosu = podiel pacientok s úplnou odpoveďou + čiastočnou odpoveďou (+ stabilné ochorenie alebo neúplná odpoveď/neprogresívne ochorenie ≥24 týždňov) ^c p-hodnoty sú získané z jednostranného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu			

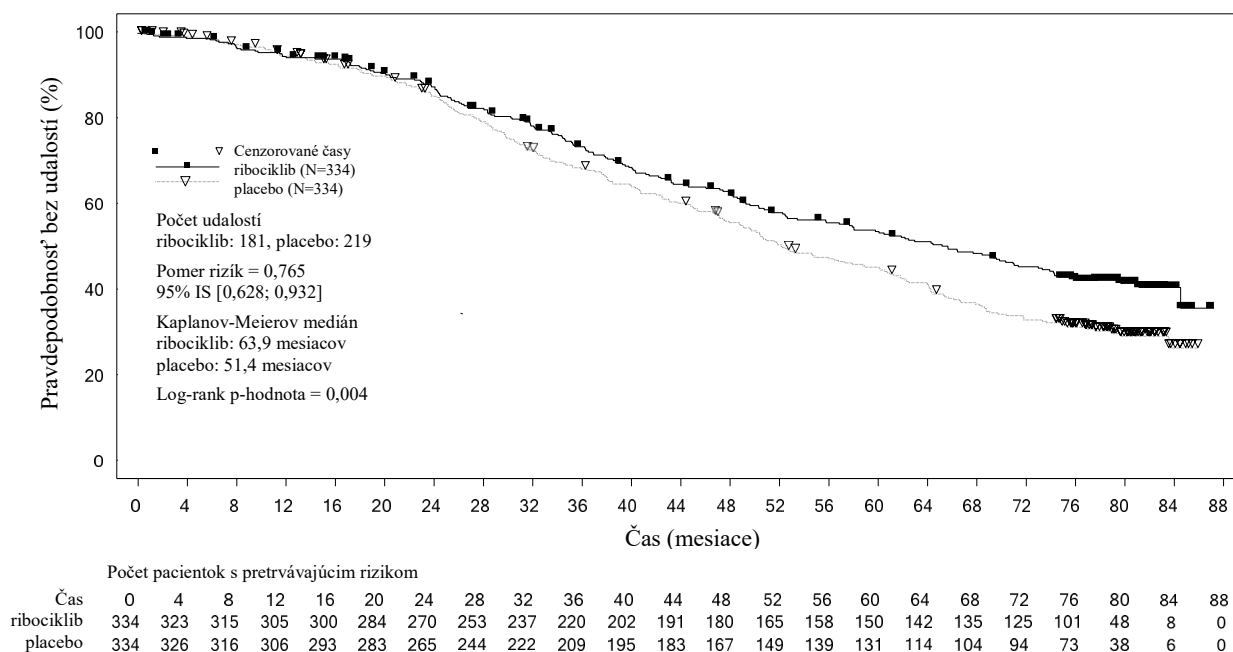
Finálna analýza OS

Výsledky z tejto finálnej analýzy OS pre celkovú populáciu v štúdiu sú uvedené v tabuľke 10 a na obrázku 2.

Tabuľka 10 MONALEESA-2 – Výsledky účinnosti (OS) (ukončenie zberu údajov - 10. jún 2021)

Celkové prežívanie, celková populácia štúdie	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Počet udalostí – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Medián OS [mesiace] (95% IS)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Pomer rizík ^a (95% IS)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-hodnota ^b	0,004	
Miera OS bez udalostí (%) (95% IS)		
24 mesiacov	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 mesiacov	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 mesiacov	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
IS=interval spoľahlivosti ^a Pomer rizík je vypočítaný podľa stratifikovaného Cox PH modelu ^b p-hodnota je vypočítaná z jednostranného log-rank testu (p<0,0219 na potvrdenie lepšej účinnosti). Stratifikácia podľa prítomnosti metastáz v pľúcach a/alebo pečeni podľa IRT (technológia interaktívnej odpovede)		

Obrázok 2 MONALEESA-2 - Kaplanova-Meierova krivka OS v celkovej populácii (ukončenie zberu údajov - 10. jún 2021)



Log-rank test a Cox PH model sú stratifikované podľa prítomnosti metastáz v pečeni a/alebo pľúcach podľa IRT. Jednostranná p-hodnota je vypočítaná zo stratifikovaného log-rank testu.

Štúdia CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Klinická účinnosť Kisqali sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií fázy III v liečbe pre- a perimenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov, a negatívnou HER2, v kombinácii s NSAI alebo tamoxifénom a goserelínom oproti placebo v kombinácii s NSAI alebo tamoxifénom a goserelínom. Pacientky v štúdií MONALEESA-7 nedostali žiadnu predchádzajúcu endokrinnú terapiu pri pokročilom karcinóme prsníka.

Celkovo 672 pacientok bolo randomizovaných v pomere 1:1 a dostávalo buď Kisqali v dávke 600 mg a NSAI/tamoxifén a goserelín (n=335) alebo placebo a NSAI/tamoxifén a goserelín (n=337). Pacientky boli stratifikované podľa prítomnosti metastáz v pečeni a/alebo pľúcach (áno [n=344 (51,2 %)] oproti nie [n=328 (48,8 %)]), podľa predchádzajúcej chemoterapie pri pokročilom ochorení (áno [n=120 (17,9 %)] oproti nie [n=552 (82,1 %)]), a podľa endokrinného partnera v kombinácii (NSAI a goserelín [n=493 (73,4 %)] oproti tamoxifénu a goserelínu [n=179 (26,6 %)]). Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli vyrovnané a porovnateľné medzi ramenami štúdie. Kisqali sa podával perorálne v dávke 600 mg denne po dobu 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasledovalo 7 dní bez liečby v kombinácii s NSAI (letrozol v dávke 2,5 mg alebo anastrozol v dávke 1 mg) alebo tamoxifénom (20 mg) podávanými perorálne raz denne počas 28 dní a goserelínom (3,6 mg) podávaným subkutánne každých 28 dní, až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pacientky nesmeli prejsť z placebo na Kisqali počas štúdie alebo po progresii ochorenia. Zmena endokrinného lieku v kombinácii s Kisqali tiež nebola povolená.

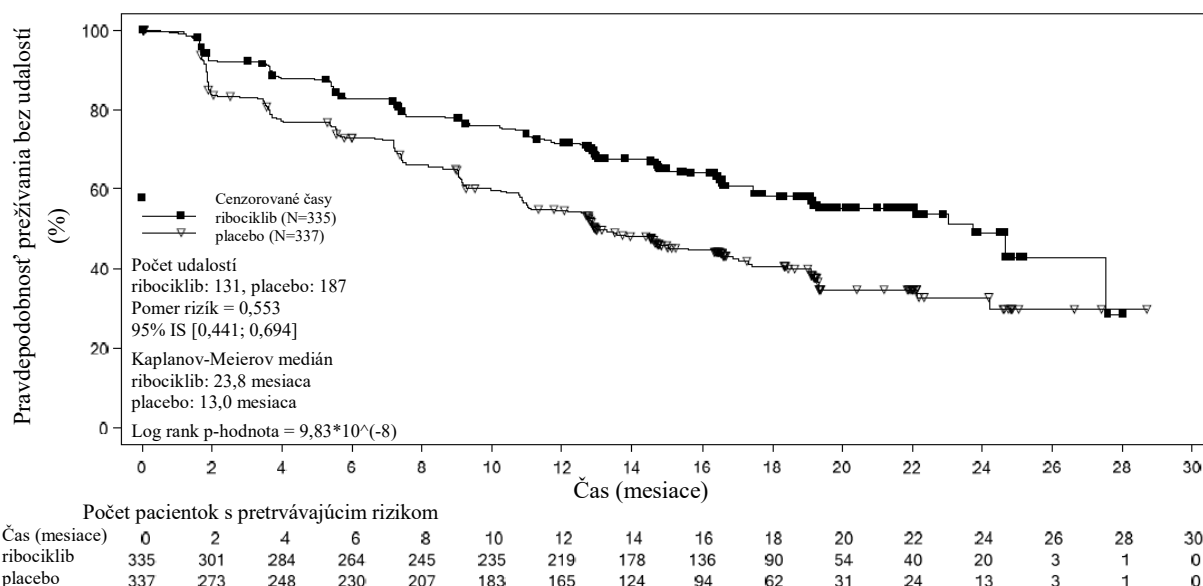
Pacientky zaradené do tejto štúdie mali medián veku 44 rokov (rozmedzie 25 až 58) a 27,7 % pacientok bolo mladších ako 40 rokov. Väčšina zahrnutých pacientok boli belošky (57,7 %), aziatky (29,5 %) alebo černošky (2,8 %) a takmer všetky pacientky (99,0 %) mali pri vstupe výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Pred vstupom do štúdie, z týchto 672 pacientok, 14 % dostalo predchádzajúcu chemoterapiu pri metastatickom ochorení, 32,6 % dostalo chemoterapiu v adjuvantnom a 18,0 % v neoadjuvantnom režime; 39,6 % dostalo endokrinnú terapiu v adjuvantnom režime a 0,7 % v neoadjuvantnom režime. V štúdií E2301 40,2 % pacientok malo metastatické ochorenie *de novo*, 23,7 % malo iba ochorenie kostí a 56,7 % malo viscerálne ochorenie.

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bol splnený v čase primárnej analýzy uskutočnenej po 318 udalostiach prežívania bez progresie (PFS) za použitia kritérií hodnotenia RECIST v1.1, na základe hodnotenia skúšajúcim v celej populácii (všetky randomizované pacientky). Výsledky primárnej účinnosti boli podporené aj výsledkami PFS na základe zaslepeného nezávislého centrálného rádiologického hodnotenia. Medián času sledovania v čase primárnej analýzy PFS bol 19,2 mesiaca.

V celej sledovanej populácii preukázali výsledky účinnosti štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientok, ktorým boli podávané Kisqali a NSAI/tamoxifén a goserelín v porovnaní s pacientkami, ktorým boli podávané placebo a NSAI/tamoxifén a goserelín (pomer rizika 0,553; 95% IS: 0,441; 0,694, p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu $9,83 \times 10^{-8}$), s klinicky významným liečebným účinkom. Medián PFS bol 23,8 mesiaca (95% IS: 19,2, NE) u pacientok liečených liekom Kisqali a NSAI/tamoxifénom a goserelínom a 13,0 mesiaca (95% IS: 11,0; 16,4) u pacientok liečených placebom a NSAI/tamoxifénom a goserelínom.

Rozdelenie PFS je zhrnuté v Kaplanovej-Meierovej krivke PFS na obrázku 3.

Obrázok 3 MONALEESA-7 - Kaplanova-Meierova krivka PFS v celkovej populácii na základe hodnotenia skúšajúcim



Výsledky PFS na základe zaslepeného nezávislého centrálného rádiologického hodnotenia náhodne vybraného podsúboru približne 40 % randomizovaných pacientok podporili výsledky primárnej účinnosti založené na hodnotení skúšajúcim (pomer rizík 0,427; 95% IS: 0,288; 0,633).

V čase primárnej analýzy PFS neboli údaje o celkovom prežívaní úplné s 89 (13 %) úmrtiami (HR 0,916 [95% IS: 0,601; 1,396]).

Miera celkovej odpovede (*overall response rate*, ORR) podľa skúšajúceho hodnotená na základe RECIST v1.1 bola vyššia v ramene s Kisqali (40,9 %; 95% IS: 35,6; 46,2) v porovnaní s ramenom s placebom (29,7 %; 95% IS: 24,8; 34,6; $p=0,00098$). Pozorovaná miera klinického prínosu (*clinical benefit rate*, CBR) bola vyššia v ramene s Kisqali (79,1 %; 95% IS: 74,8; 83,5) v porovnaní s ramenom s placebom (69,7 %; 95% IS: 64,8; 74,6; $p=0,002$).

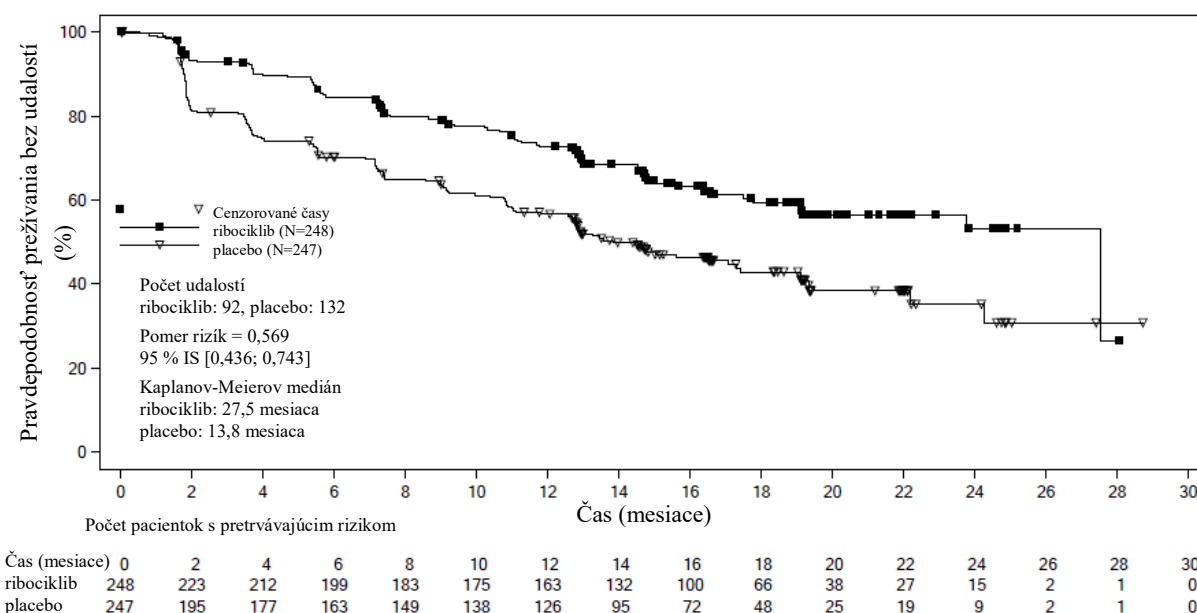
Pri analýze vopred špecifikovanej podskupiny 495 pacientok, ktoré dostali Kisqali alebo placebo v kombinácii s NSAI a goserelínom, bol medián PFS 27,5 mesiaca (95% IS: 19,1; NE) v podskupine s Kisqali a NSAI a 13,8 mesiaca (95% IS: 12,6; 17,4) v podskupine s placebom a NSAI [HR: 0,569; 95% IS: 0,436; 0,743]. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 11 a v Kaplanových-Meierových krivkách PFS zobrazených na obrázku 4.

Tabuľka 11 MONALEESA-7 – Výsledky účinnosti (PFS) u pacientok, ktoré dostávali NSAI

	Kisqali a NSAI a goserelín N=248	Placebo a NSAI a goserelín N=247
Prežívanie bez progresie^a		
Medián PFS [mesiace] (95% IS)	27,5 (19,1 ; NE)	13,8 (12,6 – 17,4)
Pomer rizík (95% IS)	0,569 (0,436; 0,743)	

IS=interval spoľahlivosti; N=počet pacientok; NE = nestanoviteľný.
^a PFS na základe rádiologického hodnotenia skúšajúcim

Obrázok 4 MONALEESA-7 – Kaplanova-Meierova krivka PFS na základe hodnotenia skúšajúcim u pacientok, ktoré dostali NSAI



Výsledky účinnosti v miere celkovej odpovede (ORR) a miere klinického prínosu (CBR) podľa hodnotenia skúšajúcim na základe RECIST v1.1 sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12 MONALEESA-7 – Výsledky účinnosti (ORR, CBR) na základe hodnotenia skúšajúcim u pacientok, ktoré dostali NSAI

Analýza	Kisqali + NSAI + goserelín (%, 95% IS)	Placebo + NSAI + goserelín (%, 95% IS)
Analýza celého súboru	N=248	N=247
Miera celkovej odpovede (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Miera klinického prínosu (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Pacientky s merateľným ochorením	n=192	n=199
Miera celkovej odpovede^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Miera klinického prínosu^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)

^aORR: podiel pacientok s úplnou odpoveďou + čiastočnou odpoveďou
^bCBR: podiel pacientok s úplnou odpoveďou + čiastočnou odpoveďou + (stabilné ochorenie alebo neúplná odpoveď /neprogresívne ochorenie ≥24 týždňov)

Výsledky v podskupine s Kisqali a NSAI boli konzistentné naprieč podskupinami podľa veku, rasy, predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapie alebo hormonálnych terapií, postihnutia pečene a/alebo pľúc a iba kostného metastatického ochorenia.

Zrelšia aktualizácia údajov o celkovom prežívaní (ukončenie zberu údajov k 30. novembru 2018) je uvedená v tabuľke 13 a na obrázkoch 5 a 6.

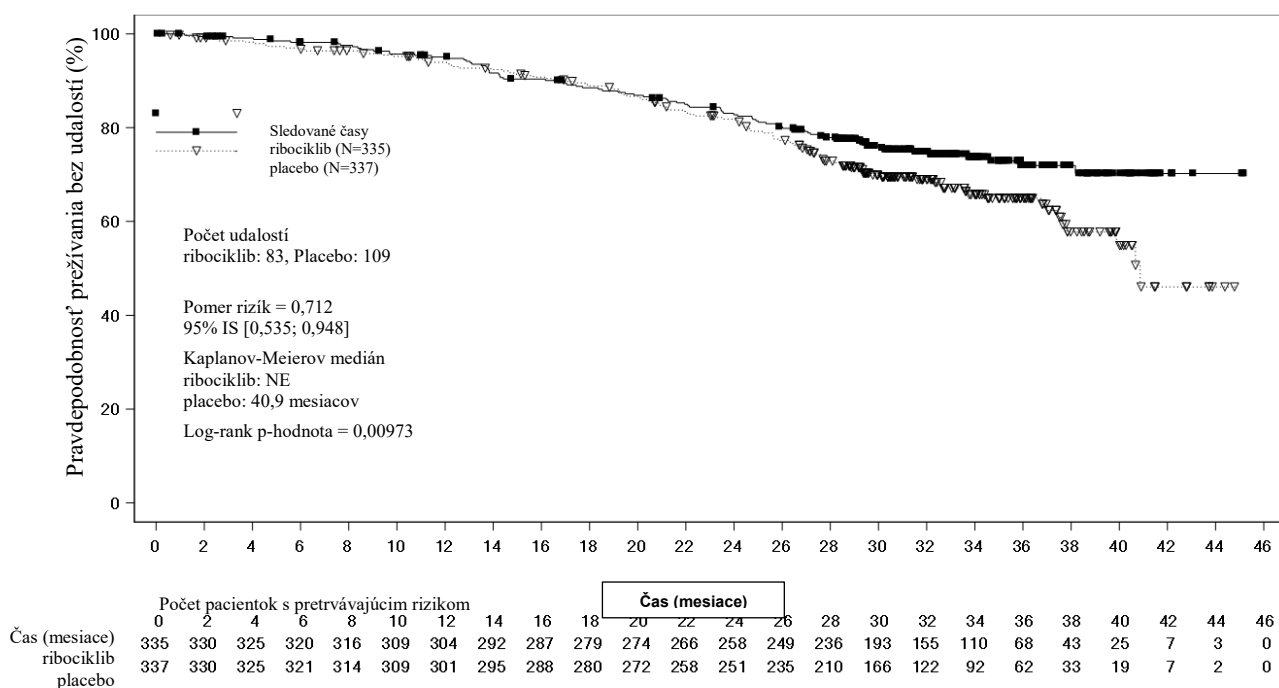
V druhej analýze OS štúdia dosiahla svoj kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ s preukázaním štatisticky významného zlepšenia OS.

Tabuľka 13 MONALEESA-7 – Výsledky účinnosti (OS) (ukončenie zberu údajov - 30. november 2018)

Aktualizovaná analýza		
Celkové prežívanie, celková populácia štúdie	Kisqali 600 mg N=335	Placebo N=337
Počet udalostí – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Medián OS [mesiace] (95% IS)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8; NE)
Pomer rizík (95% IS)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-hodnota ^a	0,00973	
Celkové prežívanie, podskupina NSAI	Kisqali 600 mg n=248	Placebo n=247
Počet udalostí – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Medián OS [mesiace] (95% IS)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4; NE)
Pomer rizík (95% IS)	0,699 (0,501; 0,976)	

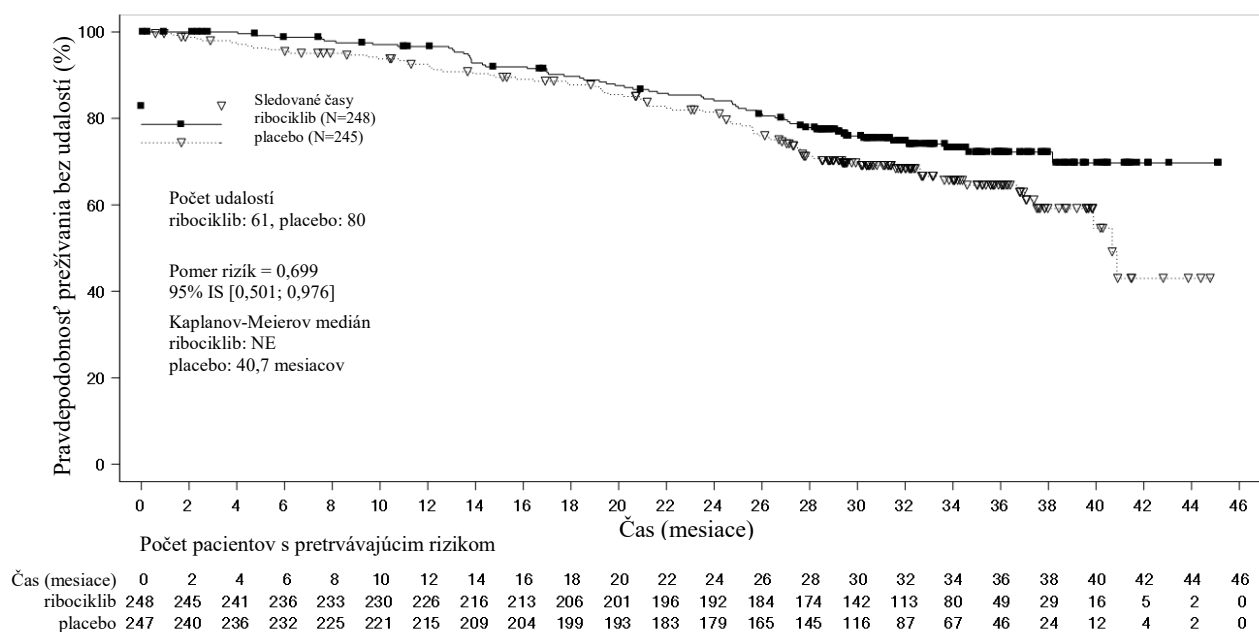
IS= interval spoľahlivosti, NE = nestanoviteľné, N=počet pacientok;
^ap-hodnota je získaná z jednostranného log-rank testu stratifikovaného podľa prítomnosti metastáz v pľúcach a/alebo pečeni, predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia a endokrinnnej terapie podľa IRT (technológia interaktívnej odpovede).

Obrázok 5 MONALEESA-7 – Kaplanova-Meierova krivka záverečnej analýzy OS (ukončenie zberu údajov - 30. november 2018)



Log-rank test a Coxov model sú stratifikované podľa prítomnosti metastáz v pľúcach a/alebo pečeni, predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia a kombinovanej endokrinnnej terapie podľa IRT

Obrázok 6 MONALEESA-7 – Kaplanova-Meierova krivka záverečnej analýzy OS u pacientok, ktoré dostali NSAI (ukončenie zberu údajov - 30. november 2018)



Pomer rizík na základe nestratifikovaného Coxovho modelu.

Pravdepodobnosť progresie pri liečbe ďalšou líniou alebo smrti (PFS2) u pacientok, ktoré predtým dostávali ribociclib bola v štúdiu nižšia v porovnaní s pacientkami v skupine s placebom s pomerom rizík 0,692 (95% IS: 0,548; 0,875) v celkovej populácii štúdie. Medián PFS2 bol 32,3 mesiacov (95% IS: 27,6; 38,3) v skupine s placebom a nebol stanoviteľný (95% IS: 39,4; NE) v skupine s ribociclibom. Podobné výsledky boli pozorované pre podskupinu NSAI, s pomerom rizík 0,660 (95% IS: 0,503; 0,868) a mediánom PFS2 32,3 mesiacov (95% IS: 26,9; 38,3) v skupine s placebom a nebol stanoviteľný (95% IS: 39,4; NE) v skupine s ribociclibom.

Štúdia CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Klinická účinnosť Kisqali sa hodnotila v 2:1 randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdiu fázy III u 726 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, s negatívnou HER2, ktoré nedostali žiadnu alebo iba jednu líniu predchádzajúcej endokrinnnej terapie, v kombinácii s fulvestrantom oproti samotnému fulvestrantu.

Pacientky zaradené do tejto štúdie mali medián veku 63 rokov (rozmedzie 31 až 89). 46,7 % pacientok bolo starších ako 65 rokov vrátane 13,8 % pacientok starších ako 75 rokov. Pacientky zahŕňali belošky (85,3 %), aziatky (8,7 %) a černošky (0,7 %) a takmer všetky pacientky (99,7 %) mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Do štúdie boli zaradené pacientky v prvej a druhej línii (z ktorých 19,1 % malo metastatické ochorenie *de novo*). Pred vstupom do štúdie dostávalo 42,7 % pacientok chemoterapiu v adjuvantnom a 13,1 % v neoadjuvantnom režime a 58,5 % dostávalo endokrinnú terapiu v adjuvantnom a 1,4 % v neoadjuvantnom režime, 21 % dostávalo predchádzajúcu endokrinnú terapiu pri pokročilom karcinóme prsníka. V štúdiu F2301 malo 21,2 % pacientok iba ochorenie kostí a 60,5 % pacientok malo viscerálne ochorenie.

Primárna analýza

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bol splnený v čase primárnej analýzy uskutočnenej po 361 udalostiach prežívania bez progresie (PFS) za použitia kritérií hodnotenia RECIST v1.1, na základe hodnotenia skúšajúcim v celej populácii (všetky randomizované pacientky, ukončenie zberu údajov k 3.11.2017). Medián času sledovania v čase primárnej analýzy PFS bol 20,4 mesiaca.

Primárne výsledky účinnosti preukázali v analýze celého súboru štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientok, ktoré dostávali Kisqali a fulvestrant v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali

placebo a fulvestrant (pomer rizík 0,593, 95% IS: 0,480; 0,732, p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu 4.1×10^{-7}), s odhadovaným 41% znížením relatívneho rizika progresie alebo smrti v prospech ramena s Kisqali a fulvestrantom.

Primárne výsledky účinnosti boli podporené náhodným centrálnym auditom 40% zobrazovacej podskupiny zaslepených nezávislých centrálnych rádiologických hodnotení (pomer rizík 0,492; 95% IS: 0,345; 0,703).

Opisná aktualizácia údajov PFS sa uskutočnila v čase druhej predbežnej analýzy OS a aktualizované výsledky PFS celej populácie a podskupín na základe predchádzajúcej endokrinnnej liečby sú zhrnuté v tabuľke 14 a Kaplanova-Meierova krivka je uvedená na obrázku 7.

Tabuľka 14 MONALEESA-3 (F2301) – Aktualizované výsledky PFS na základe hodnotenia skúšajúcim (ukončenie zberu údajov - 3. jún 2019)

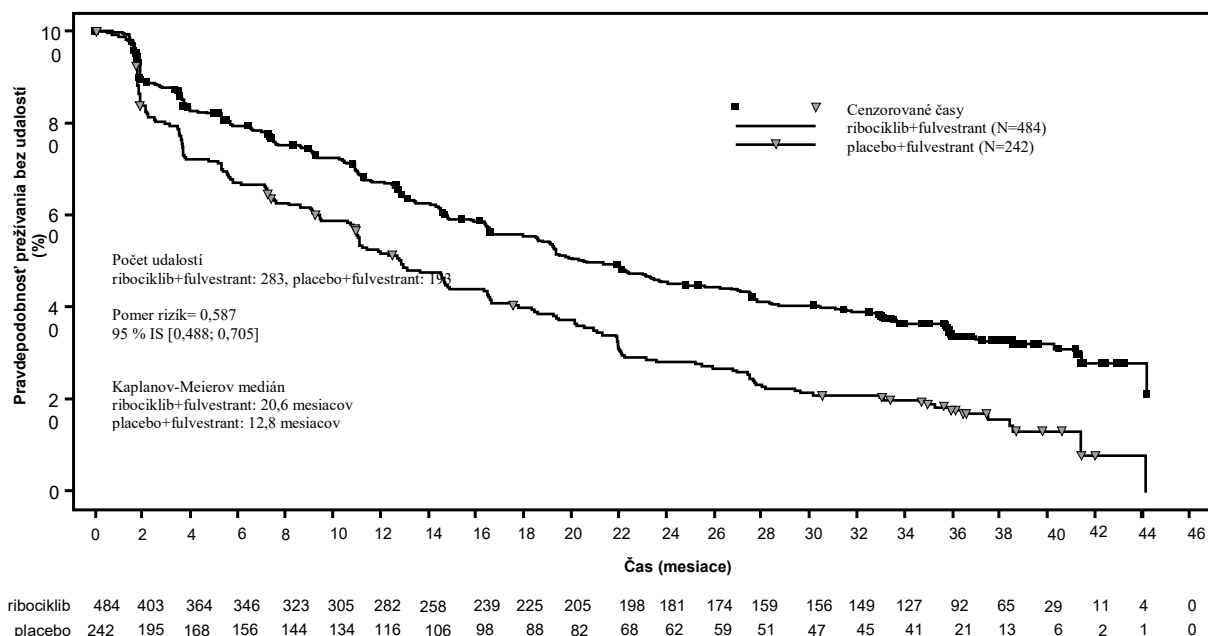
	Kisqali + fulvestrant N=484	Placebo + fulvestrant N=242
Prežívanie bez progresie v celkovej študovanej populácii		
Počet udalostí – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Medián PFS [mesiace] (95% IS)	20,6 (18,6 – 24,0)	12,8 (10,9 – 16,3)
Pomer rizík (95% IS)	0,587 (0,488; 0,705)	
Podskupina pacientok v prvej línii^a		
	Kisqali + fulvestrant n=237	Placebo + fulvestrant n=128
Počet udalostí – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Medián PFS [mesiace] (95% IS)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Pomer rizík (95% IS)	0,546 (0,415; 0,718)	
Podskupina pacientok v druhej línii alebo so skorým relapsom^b		
	Kisqali + fulvestrant n=237	Placebo + fulvestrant n=109
Počet udalostí – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Medián PFS [mesiace] (95% IS)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Pomer rizík (95% IS)	0,571 (0,443; 0,737)	

IS=interval spoľahlivosti

^a pacientky s *de novo* pokročilým karcinómom prsníka bez predchádzajúcej endokrinnnej terapie a pacientky, ktoré relabovali po 12 mesiacoch (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie.

^b pacientky, u ktorých ochorenie relabovalo počas adjuvantnej liečby alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie, a pacientky, u ktorých došlo k progresii ochorenia po jednej línii endokrinnnej terapie pre pokročilé ochorenie.

Obrázok 7 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplanova-Meierova krivka PFS na základe hodnotenia skúšajúcim (celý analyzovaný súbor) (ukončenie zberu údajov - 3. jún 2019)



Výsledky účinnosti v miere celkovej odpovede (ORR) a miere klinického prínosu (CBR) podľa hodnotenia skúšajúcim na základe RECIST v1.1 sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15 MONALEESA-3 – Výsledky účinnosti (ORR, CBR) na základe hodnotenia skúšajúcim (ukončenie zberu údajov - 3. november 2017)

Analýza	Kisqali + fulvestrant (%, 95% IS)	Placebo + fulvestrant (%, 95% IS)
Analýza celého súboru	N=484	N=242
Miera celkovej odpovede (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Miera klinického prínosu (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Pacientky s merateľným ochorením	n=379	n=181
Miera celkovej odpovede^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Miera klinického prínosu^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)

^a:ORR: podiel pacientok s úplnou odpoveďou + čiastočnou odpoveďou
^b:CBR: podiel pacientok s úplnou odpoveďou + čiastočnou odpoveďou (+ stabilné ochorenie alebo neúplná odpoveď/neprogresívne ochorenie ≥24 týždňov)

Pomery rizík založené na analýze vopred špecifikovaných podskupín pacientok liečených Kisqali a fulvestrantom preukazovali konzistentný benefit naprieč rôznymi podskupinami vrátane veku, predchádzajúcej liečby (včasná alebo pokročilá), predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapie alebo hormonálnych terapií, postihnutia pečene a/alebo pľúc a iba kostného metastatického ochorenia.

Analýza OS

Skúšanie splnilo svoj sekundárny cieľ preukázaním štatisticky významného zlepšenia OS v druhej analýze OS.

Výsledky finálnej analýzy OS z celej populácie a analýza podskupín sú uvedené v tabuľke 16 a na obrázku 8.

Tabuľka 16 MONALEESA-3 (F2301) – Výsledky účinnosti (OS) (ukončenie zberu údajov - 3. jún 2019)

	Kisqali + fulvestrant	Placebo + fulvestrant
Celková študovaná populácia	N=484	N=242
Počet udalostí - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Medián OS [mesiace] (95% IS)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95% IS) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p hodnota ^b	0,00455	
Podskupina pacientok v prvej línii	n=237	n=128
Počet udalostí - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95% IS) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Podskupina pacientok v druhej línii alebo so skorým relapsom	n=237	n=109
Počet udalostí - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% IS) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

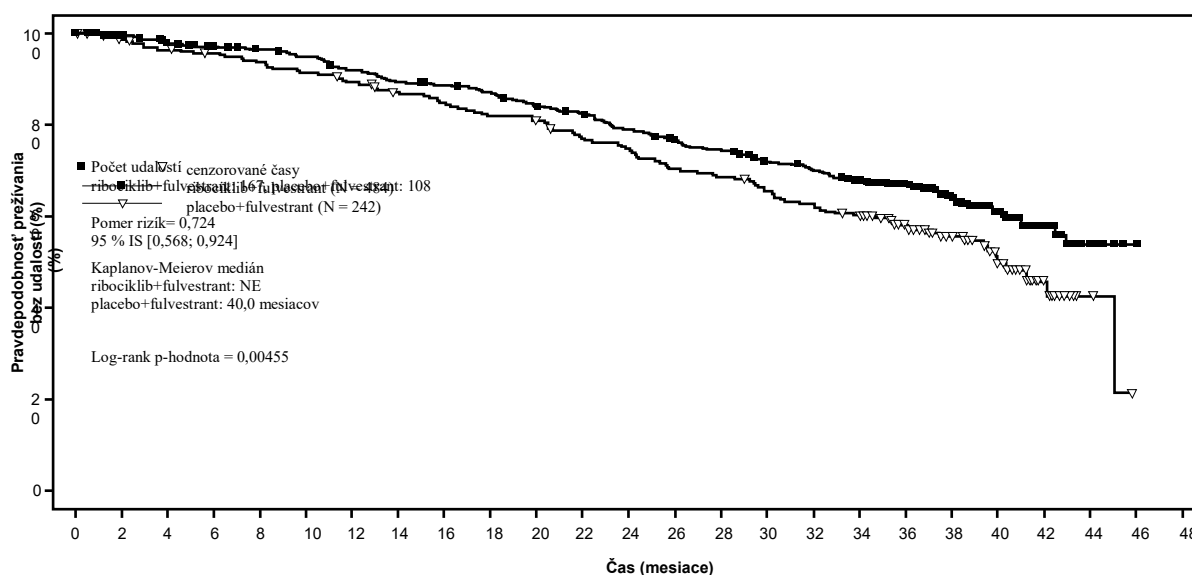
NE = Neodhadnuteľné

^a Pomer rizík je vypočítaný podľa Cox PH modelu stratifikovaného podľa prítomnosti metastáz v pľúcach a/alebo v pečeni, predchádzajúcej endokrínnej terapie.

^b Jednostranná hodnota p vypočítaná podľa log-rank testu stratifikovaná podľa prítomnosti metastáz v pľúcach a/alebo v pečeni, predchádzajúcej endokrínnej terapie per IRT. P-hodnota je jednostranná a je porovnaná oproti prahovej hodnote 0,01129 určenej spotrebnou funkciou podľa Lana-DeMetsa (O'Brien-Fleminga) pre celkovú hladinu významnosti 0,025.

^c Pomer rizík je vypočítaný podľa nestratifikovaného Cox PH modelu.

Obrázok 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplanove-Meierove krivky pre OS (celý analyzovaný súbor) (ukončenie zberu údajov - 3. jún 2019)



Ribociclib	484	470	454	444	436	428	414	402	397	389	374	365	348	334	326	309	300	287	237	159	92	41	14	2	0
Placebo	242	233	227	223	218	213	207	199	194	187	184	174	169	159	155	147	141	134	107	64	37	14	3	0	0

Log-rank test a Coxov model sú stratifikované podľa prítomnosti metastáz v pľúcach a/alebo pečeni, predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia a kombinovanej endokrinnnej terapie podľa IRT

Čas do progresie pri liečbe ďalšou líniou alebo smrti (PFS2) bol dlhší u pacientok v ramene s Kisqali v porovnaní s pacientkami v ramene s placebom (HR: 0,670 [95% IS: 0,542; 0,830]) v celkovej študovanej populácii. Medián PFS2 bol 39,8 mesiacov (95% IS: 32,5; NE) v ramene s Kisqali a 29,4 mesiacov (95% IS: 24,1; 33,1) v ramene s placebom.

Starší pacienti

Zo všetkých pacientok, ktoré dostali Kisqali v štúdiách MONALEESA-2 a MONALEESA-3, bol reprezentatívny podiel pacientok vo veku ≥ 65 a ≥ 75 rokov (pozri časť 5.1). Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti Kisqali medzi týmito pacientkami a mladšími pacientkami (pozri časť 4.2).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

V troch pivotných štúdiách (MONALEESA-2, MONALEESA-3 a MONALEESA-7) bolo s ribociclibom liečených 510 (53,8 %) pacientok s normálnou funkciou obličiek, 341 (36 %) pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek a 97 (10,2 %) pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Do štúdií nebola zaradená žiadna pacientka s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Výsledky PFS boli konzistentné u pacientok s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktoré dostávali ribociclib v začiatkovej dávke 600 mg, v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek. Bezpečnostný profil bol vo všeobecnosti zhodný vo všetkých kohortách definovaných podľa funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Kisqali vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ribociclibu sa skúmala u pacientok s pokročilým karcinómom po perorálnych denných dávkach 50 mg až 1 200 mg. Zdraví jedinci dostali jednorazové perorálne dávky v rozmedzí

od 400 mg do 600 mg alebo opakované denné dávky (8 dní) 400 mg.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť ribociklibu nie je známa.

Čas pre dosiahnutie C_{max} (T_{max}) po perorálnom podaní ribociklibu bol v rozmedzí 1 a 4 hodín. Ribociklib vykazoval o niečo viac ako dávke úmerné zvýšenie expozície (C_{max} a AUC) v celom skúšanom rozmedzí dávkovania (50 až 1 200 mg). Po opakovanom podávaní raz denne sa rovnovážny stav dosiahol zvyčajne po 8 dňoch a ribociklib sa akumuloval s geometrickou strednou hodnotou pomeru akumulácie 2,51 (rozsah: 0,97 až 6,40).

Vplyv jedla

V porovnaní s podaním nalačno nemalo perorálne podanie jednorazovej 600 mg dávky filmom obalených tabliet ribociklibu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku žiadny účinok na rýchlosť a rozsah absorpcie ribociklibu.

Distribúcia

Väzba ribociklibu na plazmatické proteíny u ľudí *in vitro* bola približne 70 % a bola nezávislá od koncentrácie (10 až 10 000 ng/ml). Ribociklib bol rovnomerne distribuovaný medzi červené krvinky a plazmu s priemerným *in vivo* pomerom krv-plazma 1,04. Zdanlivý objem distribúcie v rovnovážnom stave (V_{ss}/F) bol na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 1 090 l.

Biotransformácia

In vitro a *in vivo* štúdie ukázali, že ribociklib je primárne eliminovaný u ľudí hepatálnym metabolizmom hlavne prostredníctvom CYP3A4. Po perorálnom podaní jednorazovej 600 mg dávky [14 C] ribociklibu ľuďom zahŕňali primárne metabolické dráhy ribociklibu oxidáciu (dealkylácia, C a/alebo N-oxygenácia, oxidácia (-2H)) a ich kombinácie. Konjugáty ribociklibu fázy II metabolitov fázy I zahŕňali N-acetyláciu, sulfáciu, konjugáciu cystínu, glykozyzáciu a glukuronidáciu. Ribociklib bol hlavnou od lieku odvodenou zlúčeninou cirkulujúcou v plazme. Hlavné cirkulujúce metabolity zahŕňali metabolit M13 (CC1284, N-hydroxylácia), M4 (LEQ803, N-demetylácia) a M1 (sekundárny glukuronid). Klinická aktivita (farmakologická a bezpečnostná) ribociklibu bola spôsobená predovšetkým materskou zlúčeninou so zanedbateľným príspevkom cirkulujúcich metabolitov.

Ribociklib bol extenzívne metabolizovaný, nezmenená forma predstavuje 17,3 % a 12,1 % dávky v stolici a moči, v uvedenom poradí. Metabolit LEQ803 bol významným metabolitom v exkrétoch a predstavoval približne 13,9 % a 3,74 % podanej dávky v stolici a moči, v uvedenom poradí. Početné iné metabolity boli zistené v stolici a moči v menších množstvách ($\leq 2,78$ % podanej dávky).

Eliminácia

Geometrický priemer plazmatických účinných polčasov (na základe pomeru akumulácie) bol 32,0 hodín (63 % CV) a geometrický priemer zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) bol 25,5 l/hod (66 % CV) v rovnovážnom stave pri dávke 600 mg u pacientok s pokročilým karcinómom. Geometrický priemer zdanlivého plazmatického terminálneho polčasu ($T_{1/2}$) ribociklibu bol v rozmedzí od 29,7 do 54,7 hodín a geometrický priemer CL/F ribociklibu bol v rozmedzí od 39,9 do 77,5 l/hod pri dávke 600 mg vo všetkých štúdiách u zdravých jedincov.

Ribociklib a jeho metabolity sa vylučujú hlavne stolicou, v malej miere renálnou cestou. U 6 zdravých mužských jedincov bolo po perorálnom podaní jednorazovej dávky [14 C] ribociklibu vylúčených 91,7 % celkovej podanej rádioaktívnej dávky v priebehu 22 dní; stolica bola hlavnou cestou vylučovania (69,1 %), s 22,6 % dávky vylúčenou močom.

Linearita/nelinearita

Ribociklib vykazoval o niečo viac ako dávke úmerné zvýšenie expozície (C_{\max} a AUC) v celom skúšanom rozmedzí dávkovania 50 mg až 1 200 mg po jednorazovej dávke a opakovaných dávkach. Táto analýza je obmedzená malou veľkosťou vzoriek pre väčšinu dávkovacích kohort s väčšinou údajov pochádzajúcich zo skupiny so 600 mg dávkou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku ribociklibu sa hodnotil v osobitnej štúdiu poruchy funkcie obličiek, ktorá zahŕňala 14 zdravých jedincov s normálnou funkciou obličiek (absolútna miera glomerulárnej filtrácie [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (aGFR 60 až <90 ml/min), 6 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (aGFR 30 až <60 ml/min), 7 jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (aGFR 15 až <30 ml/min) a 3 jedincov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia (end stage renal disease, ESRD) (aGFR <15 ml/min) pri jednorazovej dávke ribociklibu 400 mg.

AUC_{inf} sa zvýšila o 1,6 násobok, 1,9 násobok a 2,7 násobok a C_{\max} o 1,8 násobok, 1,8 násobok a 2,3 násobok u jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s expozíciou u jedincov s normálnou funkciou obličiek. Pretože štúdie účinnosti a bezpečnosti ribociklibu zahŕňali veľkú časť pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.1), porovnali sa údaje zo štúdie poruchy funkcie obličiek u jedincov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek so zlúčenými údajmi u jedincov s normálnou funkciou obličiek a miernou poruchou funkcie obličiek. V porovnaní so zlúčenými údajmi u jedincov s normálnou funkciou obličiek a miernou poruchou funkcie obličiek sa zvýšila AUC_{inf} 1,6-násobne a 2,2-násobne a C_{\max} sa zvýšila 1,5-násobne a 1,9-násobne u jedincov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí. Násobok rozdielu u jedincov s ESRD nebol vypočítaný kvôli malému počtu jedincov, ale výsledky, v porovnaní s jedincami s ťažkou poruchou funkcie obličiek, naznačujú podobné alebo o niečo väčšie zvýšenie po expozícii ribociklibom.

Vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku ribociklibu sa hodnotil aj u onkologických pacientok zahrnutých do štúdií účinnosti a bezpečnosti, kde sa pacientkam podávala úvodná dávka 600 mg (pozri časť 5.1). V podskupinovej analýze farmakokinetických údajov zo štúdií s onkologickými pacientkami po perorálnom podaní 600 mg ribociklibu v jednorazovej dávke alebo opakovaných dávkach boli AUC_{inf} a C_{\max} ribociklibu u pacientok s miernou (n=57) alebo stredne ťažkou (n=14) poruchou funkcie obličiek porovnateľné s AUC_{inf} a C_{\max} u pacientok s normálnou funkciou obličiek (n=86), čo naznačuje, že na expozíciu ribociklibu nemá mierna alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek klinicky významný vplyv.

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetickej štúdie u jedincov bez karcinómu s poruchou funkcie pečene nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na expozíciu ribociklibu (pozri časť 4.2). Priemerná expozícia ribociklibu sa zvýšila menej ako 2-násobne u pacientok so stredne ťažkou (geometrický priemer pomeru [geometric mean ratio, GMR]: 1,44 pre C_{\max} ; 1,28 pre AUC_{inf}) a ťažkou (GMR: 1,32 pre C_{\max} ; 1,29 pre AUC_{inf}) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá zahŕňala 160 pacientok s karcinómom prsníka s normálnou funkciou pečene a 47 pacientok s miernou poruchou funkcie pečene, nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na expozíciu ribociklibu, čo bolo ďalej podporené zisteniami zo štúdie zameranej na poškodenie funkcie pečene. Ribociklib sa neskúmal u pacientok s karcinómom prsníka so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Vplyv veku, hmotnosti, pohlavia a rasy

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že neexistuje žiadny klinicky relevantný vplyv veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu ribociklibu, ktoré by vyžadovali úpravu dávky. Údaje o rozdieloch vo farmakokinetike kvôli rase sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov.

In vitro údaje o interakcii

Účinok ribociklibu na enzýmy cytochrómu P450

In vitro je ribociklib v klinicky relevantných koncentráciách reverzibilným inhibítorom CYP1A2, CYP2E1 a CYP3A4/5 a časovo závislým inhibítorom CYP3A4/5. *In vitro* hodnotenia naznačili, že ribociklib nemá v klinicky relevantných koncentráciách žiadny potenciál inhibovať aktivitu CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. V klinicky relevantných koncentráciách nemá ribociklib žiadny potenciál pre časovo závislú inhibíciu CYP1A2, CYP2C9 a CYP2D6.

In vitro údaje naznačujú, že ribociklib nemá žiadny potenciál indukovať enzýmy UGT alebo CYP enzýmy CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 prostredníctvom PXR. Preto je nepravdepodobné, že Kisqali ovplyvňuje substráty týchto enzýmov. Pre nedostačujúce *in vitro* údaje nemožno vylúčiť indukčný potenciál ribociklibu na CYP2B6 prostredníctvom CAR.

Účinok transportérov na ribociklib

In vitro je ribociklib substrátom P-gp, podľa údajov z hmotnostnej bilancie inhibície P-gp alebo BCRP je však vplyv na expozíciu ribociklibu v terapeutických dávkach nepravdepodobný. *In vitro* ribociklib nie je substrátom hepatálnych transportérov OATP1B1, OATP1B3 alebo OCT-1.

Účinok ribociklibu na transportéry

In vitro hodnotenia naznačili, že ribociklib má potenciál inhibovať aktivitu transportérov liekov P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, MATE1 a BSEP. *In vitro* ribociklib nie je v klinicky relevantných koncentráciách inhibítorom OAT1, OAT3 alebo MRP2.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologické štúdie bezpečnosti

In vivo štúdie kardiologickej bezpečnosti na psoch preukázali predĺženie intervalu QTc súvisiace s dávkou a koncentráciou pri očakávanej expozícii, ktorá sa dosiahne u pacientov po odporúčanej dávke 600 mg. Existuje tiež možnosť indukovanej incidencie predčasných ventrikulárnych kontrakcií (*premature ventricular contractions*, PVC) pri zvýšených expozíciách (približne 5-násobok očakávanej klinickej C_{max}).

Toxicita po opakovanom podávaní

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní (schéma 3 týždne liečba/1 týždeň bez liečby) v trvaní až do 27 týždňov na potkanoch a až do 39 týždňov na psoch preukázali ako primárny cieľový orgán toxicity ribociklibu hepatobiliárny systém (proliferatívne zmeny, cholestáza, žľzníkové kamene podobné piesku a zhustená žľč). Medzi cieľové orgány spojené s farmakologickým účinkom ribociklibu v štúdiách po opakovanom podávaní patria kostná dreň (hypocelularita), lymfatický systém (lymfoidná deplécia), črevná sliznica (atrofia), koža (atrofia), kosti (znížená tvorba kostí), obličky (súbežná degenerácia a regenerácia epitelových buniek tubulu) a semenníky (atrofia). Okrem atrofických zmien pozorovaných v semenníkoch, ktoré preukázali tendenciu k reverzibilite, boli všetky ostatné zmeny úplne reverzibilné po období 4 týždňov bez liečby. Expozícia ribociklibu v štúdiách toxicity na zvieratách bola všeobecne menšia alebo rovná expozícii pozorovanej u pacientok dostávajúcich viacnásobné dávky 600 mg/deň (na základe AUC).

Reprodukčná toxicity/fertilita

Ribociklib preukázal fetotoxicitu a teratogenitu pri dávkach, ktoré nepreukázali toxicitu u matiek potkanov alebo králikov. U potkanov boli po prenatalnej expozícii zaznamenané zvýšené výskyt postimplantačnej straty a znížených hmotností plodov a u králikov bol ribociklib teratogénny pri expozíciách nižších ako 1,5 násobok expozície u ľudí, respektíve pri najvyššej odporúčanej dávke 600 mg/denne na základe AUC.

U potkanov bolo zaznamenané zníženie hmotnosti plodov sprevádzané skeletálnymi zmenami považovanými za prechodné a/alebo súvisiace s nižšou hmotnosťou plodov. U králikov boli nežiaduce účinky na embryofetálny vývoj, ako dokazuje zvýšená incidencia fetálnych abnormalít (malformácie a externé, viscerálne a skeletálne varianty) a rast plodu (nižšia hmotnosť plodov). Tieto zistenia zahŕňali zmenšené/malé pľúcne laloky a ďalšiu cievu na aortálnom oblúku a diafragmatickú herniu, chýbajúci vedľajší lalok alebo (čiastočne) spojené pľúcne laloky a zmenšený/malý vedľajší pľúcny lalok (30 a 60 mg/kg), extra/rudimentárne trináste rebrá a znetvorená jazyčka a znížený počet článkov na palci. Neexistujú žiadne dôkazy o embryofetálnej mortalite.

V štúdiách fertility na samiciach potkanov ribociklib neovplyvnil reprodukčné funkcie, fertilitu alebo včasný embryonálny vývin pri žiadnej dávke až do 300 mg/kg/deň (čo je pravdepodobne nižšia alebo rovnaká expozícia ako pri klinickej expozícii pacientok pri najvyššej odporúčanej dávke 600 mg/deň na základe AUC).

Ribociklib sa nehodnotil v štúdiách samčej fertility. Avšak zo štúdií toxicity na potkanoch a psoch boli hlásené atrofické zmeny semenníkov pri expozíciách, ktoré boli nižšie alebo rovnaké ako ľudská expozícia pri najvyššej odporúčanej dennej dávke 600 mg/denne na základe AUC. Tieto účinky môžu byť spojené s priamymi antiproliferatívnymi účinkami na testikulárne zárodočné bunky, čo vedie k atrofii semenotvorných kanálikov.

Ribociklib a jeho metabolity prechádzali ľahko do mlieka potkanov. Expozícia ribociklibu bola vyššia v mlieku ako v plazme.

Genotoxicita

V štúdiách genotoxicity v bakteriálnych systémoch *in vitro* a v cicavčích systémoch *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktiváciou alebo bez nej sa nenašiel žiadny dôkaz genotoxického potenciálu ribociklibu.

Karcinogenéza

Karcinogenita ribociklibu sa hodnotila v dvojročnej štúdií na potkanoch.

Perorálne podávanie ribociklibu po dobu 2 rokov viedlo k zvýšenému výskytu epitelových nádorov endometria a glandulárnej a dlaždicovej hyperplázie maternice/krčka maternice samíc potkanov v dávkach ≥ 300 mg/kg/deň, ako aj k zvýšenému výskytu folikulárných nádorov štítnej žľazy u potkaních samcov v dávke 50 mg/kg/deň. Priemerná expozícia v rovnovážnom stave (AUC_{0-24h}) u samíc a samcov potkanov, u ktorých boli pozorované neoplastické zmeny, bola 1,2 a 1,4-násobne vyššia (v uvedenom poradí) oproti expozícii dosiahnutej u pacientov pri odporúčanej dávke 600 mg/deň. Priemerná expozícia v rovnovážnom stave (AUC_{0-24h}) u samíc a samcov potkanov, u ktorých sa pozorovali neoplastické zmeny, bola 2,2 a 2,5-násobne vyššia (v uvedenom poradí) oproti expozícii dosiahnutej u pacientov pri dávke 400 mg/deň.

Ďalšie nenádorové proliferatívne zmeny pozostávali zo zvýšenia počtu ložísk zmenených buniek v pečeni (bazofilné a číre bunky) a hyperplázie testikulárných intersticiálnych (Leydigových) buniek u samcov potkanov v dávkach ≥ 5 mg/kg/deň a 50 mg/kg/deň v uvedenom poradí.

Potenciálne mechanizmy pre nálezy na štítnej žľaze u samcov potkanov zahŕňajú indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni špecifických pre hlodavce, čo sa nepovažuje za relevantné pre ľudí. Účinky na maternicu/krčok maternice a na testikulárne intersticiálne (Leydigove) bunky môžu súvisieť s predĺženou hypoprolaktinémiou sekundárnou k CDK4 inhibícii funkcie laktotrofných buniek v hypofýze, pozmeňujúc kaskádu hypotalamus-hypofýza-pohlavné žľazy.

Akékolvek potenciálne zvýšenie pomeru estrogén/progesterón u ľudí týmto mechanizmom by bolo kompenzované inhibičným účinkom súbežnej antiestrogénovej liečby na syntézu estrogénu, pretože u ľudí je liek Kisqali indikovaný v kombinácii s liečivami znižujúcimi estrogén.

Vzhľadom na dôležité rozdiely medzi hlodavcami a ľuďmi v syntéze a úlohe prolaktínu sa neočakáva, že bude mať uvedený mechanizmus účinku vplyv na ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
krospovidón typ A
čiasťočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmotvorná vrstva

čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
sójový lecitín (E322)
polyvinylalkohol (čiasťočne hydrolyzovaný)
mastenec
oxid titaničitý (E171)
xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlórtrifluóretylén) alebo PA/Al/PVC (polyamid/hliník/polyvinylchlorid) blistre obsahujúce 14 alebo 21 filmom obalených tabliet.

Jednotlivé balenia obsahujúce 21, 42 alebo 63 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 63 (3 balenia po 21), 126 (3 balenia po 42) alebo 189 (3 balenia po 63) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1221/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. august 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.