

1. IME ZDRAVILA

Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,344 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tableta je svetlo sivkasto vijolična, brez zareze, okrogla, z zaobljenimi robovi (premera približno 11,1 mm), z vtisnjeno oznako "RIC" na eni in "NVR" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zgodnji rak dojk

Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojk, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativen), z velikim tveganjem za ponovitev (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (LHRH - Luteinizing Hormone Releasing Hormone).

Napredovali ali metastatski rak dojk

Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Kisqali mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Testiranje pozitivnega hormonskega in negativnega HER2 statusa

Izbor bolnikov za zdravljenje z zdravilom Kisqali, ki temelji na tumorski ekspresiji hormonskega in HER2 statusa, je treba določiti s pomočjo *in vitro* diagnostičnega (IVD) medicinskega pripomočka z

oznako CE z ustreznim namenom uporabe. Če *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativen validiran test.

Odmerjanje

Zgodnji rak dojk

Priporočeni odmerek je 400 mg (dve 200-miligramski filmsko obloženi tableti) ribocikliba enkrat na dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Bolniki z zgodnjim rakom dojk naj zdravilo Kisqali jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oziroma pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Pri uporabi zdravila Kisqali v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati peroralno enkrat na dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze.

Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina.

Napredovali ali metastatski rak dojk

Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske filmsko obložene tablete) ribocikliba enkrat na dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk je treba zdravljenje nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oziroma do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Pri uporabi zdravila Kisqali v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati peroralno enkrat na dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze.

Pri uporabi zdravila Kisqali v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa enkrat na mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za fulvestrant.

Pri zdravljenju z odobrenimi kombinacijami z zdravilom Kisqali morajo ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi prejemati tudi katerega od agonistov gonadoliberina v skladu z lokalno klinično prakso.

Prilagajanje odmerkov

Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov lahko vključuje prekinitve jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Kisqali. Za primere, ko je potrebno odmerek zmanjšati, so v preglednici 1 navedene priporočene smernice za zmanjševanje odmerka.

Preglednica 1 Priporočene smernice za prilagajanje odmerka

	zdravilo Kisqali	
	odmerek	število 200-miligramskih tablet
Zgodnji rak dojk		
začetni odmerek	400 mg/dan	2
zmanjšanje odmerka	200 mg*/dan	1
Napredovali ali metastatski rak dojk		
začetni odmerek	600 mg/dan	3
prvo zmanjšanje odmerka	400 mg/dan	2
drugo zmanjšanje odmerka	200 mg*/dan	1
* Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg na dan, je treba zdravljenje ukiniti.		

V preglednicah 2, 3, 4, 5 in 6 so podana priporočila za prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Kisqali v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov. Načrt zdravljenja v primeru neželenih učinkov naj po svoji presoji

pripravi lečeči zdravnik na osnovi ocene koristi in tveganj pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom KISQALI je treba opraviti pregled celotne krvne slike (CKS). Po začetku zdravljenja je treba v prvih 2 ciklih CKS pregledovati vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano.

Preglednica 2 Prilagajanje odmerka in drugi ukrepi – nevtropenija

	Stopnja 1 ali 2* (absolutno število nevtrofilcev je od $1000/\text{mm}^3$ do $\leq$ spodnja meja normalnih vrednosti)	Stopnja 3* (absolutno število nevtrofilcev je od 500 do $< 1000/\text{mm}^3$)	Stopnja 3* febrilna nevtropenija**	Stopnja 4* (absolutno število nevtrofilcev je $< 500/\text{mm}^3$)
Nevtropenija	Prilagajanje odmerka ni potrebno.	Odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Odmerjanje zdravila KISQALI je treba nato ponovno uvesti v enakem odmerku. Če se toksično delovanje ponovi s stopnjo 3: odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 , nato pa ponovno začeti z odmerkom, ki je za eno odmerno raven nižji.	Odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Zdravilo KISQALI je treba nato ponovno uvesti v odmerku, ki je za eno odmerno raven nižji.	Odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 2 . Zdravilo KISQALI je treba nato ponovno uvesti v odmerku, ki je za eno odmerno raven nižji.
* opredelitev stopenj neželenih dogodkov po verziji 4.03 CTCAE (Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke, angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** nevtropenija stopnje 3 z enkratnim zvišanjem telesne temperature $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ali $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali več, ki traja več kot eno uro in/ali sočasna okužba)				

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom KISQALI je treba pregledati vrednosti jetrnih testov. Po začetku zdravljenja je treba v prvih 2 ciklih jetrne teste izvajati vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti stopnje ≥ 2 , so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov.

Preglednica 3 Prilagajanje odmerka in drugi ukrepi – hepatobiliarna toksičnost

	Stopnja 1* (od > ZMN do 3-kratnik ZMN)	Stopnja 2* (od > 3-kratnik do 5-kratnik ZMN)	Stopnja 3* (od > 5-kratnik do 20-kratnik ZMN)	Stopnja 4* (> 20-kratnik ZMN)
Zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) in/ali alanin aminotransferaze (ALT) od izhodiščne vrednosti**, brez zvišanja vrednosti celokupnega bilirubina nad 2-kratnik ZMN	Prilagajanje odmerka ni potrebno.	Izhodiščna vrednost < stopnje 2: Odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje, ki je nižja ali enaka izhodiščni stopnji, nato pa ponovno uvesti zdravilo Kisqali v enakem odmerku. Če ponovno pride do toksičnega delovanja stopnje 2, je treba zdravilo Kisqali ponovno uvesti z naslednjo nižjo ravno odmerjanja.	Odmerjanje zdravila Kisqali je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje, ki je nižja ali enaka izhodiščni stopnji, nato pa zdravilo ponovno uvesti z naslednjo nižjo ravno odmerjanja. Če ponovno pride do toksičnega delovanja stopnje 3, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali ukiniti.	Zdravljenje z zdravilom Kisqali je treba ukiniti.
		Izhodiščna vrednost = stopnji 2: Odmerjanja ni treba prekinjati.		
Kombinacija zvišanja vrednosti AST in/ali ALT z zvišanjem vrednosti celokupnega bilirubina brez prisotne holestaze	Če pri bolniku pride do zvišanja vrednosti ALT in/ali AST na > 3-kratnik ZMN ob sočasnem zvišanju vrednosti celokupnega bilirubina na > 2-kratnik ZMN ne glede na izhodiščno vrednost, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali ukiniti.			
* opredelitev stopenj neželenih dogodkov po verziji 4.03 CTCAE (Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke, angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** izhodišče = pred začetkom zdravljenja ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti				

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisqali je treba posneti EKG pri vseh bolnikih.

Zdravljenje z zdravilom Kisqali je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. Po začetku zdravljenja je treba EKG ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in nato kot je klinično indicirano.

V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in pri tistih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke.

Preglednica 4 Prilagajanje odmerka in drugi ukrepi – podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QTcF*	Zgodnji rak dojk	Napredovali ali metastatski rak dojk
>480 ms in ≤500 ms	Odmerjanje zdravila Kisqali je treba prekiniti, dokler se interval QTcF ne skrajša na <481 ms.	
	Zdravilo je treba nato ponovno uvesti v enakem odmerku.	Odmerjanje je treba zmanjšati na naslednjo nižjo raven.
	Če se interval QTcF ponovno podaljša na ≥ 481 ms, je treba odmerjanje prekiniti, dokler se interval QTcF ne skrajša na < 481 ms, nato pa je treba zdravilo ponovno uvesti z naslednjo nižjo ravno odmerjanja.	
>500 ms	Odmerjanje zdravila Kisqali je treba prekiniti, dokler se interval QTcF ne skrajša na <481 ms, nato pa je treba zdravilo Kisqali ponovno uvesti z naslednjo nižjo ravno odmerjanja. Če se interval QTcF ponovno podaljša na >500 ms, je treba zdravilo Kisqali ukiniti.	
Če pride do podaljšanja intervala QTcF na več kot 500 ms ali za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti v kombinaciji s prisotno aritmijo <i>torsade de pointes</i> ali polimorfno ventrikularno tahikardijo ali z znaki/simptomi resne aritmije, je treba zdravilo Kisqali dokončno ukiniti.		
Opomba: Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg na dan, je treba zdravilo Kisqali ukiniti.		
*QTcF = trajanje intervala QT s korekcijo po formuli Fridericia		

Preglednica 5 Prilagajanje odmerka in drugi ukrepi – intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

	Stopnja 1* (asimptomatska oblika)	Stopnja 2* (simptomatska oblika)	Stopnja 3 ali 4* (huda oblika)
Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Uvesti je treba ustrezno zdravljenje in spremljati stanje, kot je klinično indicirano.	Odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 1, nato pa ponovno uvesti zdravilo Kisqali z naslednjo nižjo ravno odmerjanja**.	Zdravljenje z zdravilom Kisqali je treba ukiniti.
* opredelitev stopenj neželenih dogodkov po verziji 4.03 CTCAE (Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke, angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)			
** pri odločanju o ponovni uvedbi zdravila Kisqali je treba oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku			

Preglednica 6 Prilagajanje odmerka in drugi ukrepi – druge vrste toksičnosti*

Druge vrste toksičnosti	Stopnja 1 ali 2**	Stopnja 3**	Stopnja 4**
	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Uvesti je treba ustrezno zdravljenje in spremljati stanje, kot je klinično indicirano.	Odmerjanje zdravila je treba prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato pa ponovno uvesti zdravilo Kisqali z enako ravno odmerjanja. Če ponovno pride do toksičnega delovanja stopnje 3, je treba zdravilo Kisqali ponovno uvesti z naslednjo nižjo ravno odmerjanja.	Zdravljenje z zdravilom Kisqali je treba ukiniti.
* razen nevtropenije, hepatotoksičnosti, podaljšanja intervala QT in intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa ** opredelitev stopenj neželenih dogodkov po verziji 4.03 CTCAE (Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke, angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)			

Za prilagajanje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oziroma agonist gonadoliberina.

Prilagajanje odmerkov pri uporabi zdravila Kisqali skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati in razmisliti o sočasni uporabi drugega zdravila z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo 600 mg ribocikliba dnevno, uvedbi sočasnega močnega zaviralca CYP3A4 pa se ni mogoče izogniti, je treba odmerek zmanjšati na 400 mg.

Pri bolnikih, ki jemljejo 400 mg ribocikliba dnevno, uvedbi sočasnega močnega zaviralca CYP3A4 pa se ni mogoče izogniti, je treba odmerek dodatno zmanjšati na 200 mg.

Pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, uvedbi sočasnega močnega zaviralca CYP3A4 pa se ni mogoče izogniti, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti.

Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najboljše za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejemal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4 (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočen začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z rakom dojke in hudo okvaro ledvic uporabe zdravila Kisqali niso proučevali (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z zgodnjim rakom dojke in okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z napredovalim ali metastatskim rakom dojke in z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) ni potrebno prilagajati odmerka; pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) lahko pride do povečane (manj kot dvakrat povečane) izpostavljenosti ribociklibu, zato je priporočeni začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kisqali pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Kisqali je treba jemati peroralno enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo odmerek vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali če pozabi vzeti odmerek, naj tega dne ne vzame dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek naj vzame ob običajnem času. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kritična visceralna bolezen

Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali.

Nevtropenija

Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti, kot je navedeno v preglednici 2 (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Hepatobiliarna toksičnost

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisqali je treba pregledati vrednosti jetrnih testov. Po začetku zdravljenja je treba spremljati delovanje jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Glede na to, kako močno so zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥ 3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana.

Podaljšanje intervala QT

Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike:

- s sindromom podaljšane intervala QT,

- z neurejenim ali pomembnim srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradiaritmije,
- z elektrolitskimi nepravilnostmi.

Izogibati se je treba uporabi zdravila Kisqali skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, in/ali z močnimi zaviralci CYP3A4, saj bi to lahko povzročilo klinično pomembno podaljšanje intervala QTcF (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.1). Če se sočasni uporabi zdravila Kisqali z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Na podlagi izsledkov iz študije E2301 (MONALEESA-7) zdravila Kisqali ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifonom (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Zgodnji rak dojk

V študiji O12301C (NATALEE) so opažali podaljšanje intervala QTcF za > 60 ms od izhodiščne vrednosti pri 19 (0,8%) bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze.

Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje z zdravilom Kisqali je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in nato kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk je potrebno ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršne koli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oziroma med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali.

Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti, kot je navedeno v preglednici 4 (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Napredovali ali metastatski rak dojk

V študiji E2301 (MONALEESA-7) so opažali podaljšanje intervala QTcF za > 60 ms od izhodiščne vrednosti pri 14/87 (16,1 %) bolnic, ki so prejele zdravilo Kisqali skupaj s tamoksifonom, in pri 18/245 (7,3 %) bolnic, ki so prejele zdravilo Kisqali skupaj z nesteroidnim zaviralcem aromataze (NSAI-non-steroidal aromatase inhibitor).

Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje z zdravilom Kisqali je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in nato kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnicah z napredovalim ali metastatskim rakom dojk je potrebno ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršne koli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oziroma med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali.

Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti, kot je navedeno v preglednici 4 (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Hude kožne reakcije

Pri zdravljenju z zdravilom Kisqali so poročali o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali takoj prekiniti.

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri zdravljenju z zdravilom Kisqali so poročali o pojavljanju intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. Prilaganje odmerkov je treba izvajati v skladu s priporočili v preglednici 5 (glejte poglavje 4.2).

Glede na izraženost intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa, ki se lahko končata tudi s smrtjo bolnika, bo morda potrebno odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti, kot je navedeno v preglednici 5 (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje vrednosti kreatinina v krvi

Ribociklib lahko povzroča zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, saj je zaviralec ledvičnih prenašalcev organskih kationov 2 (OCT2-organic cation transporter 2) in proteina za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1-multidrug and toxin extrusion protein 1), ki sta vpletena v aktivno izločanje kreatinina iz proksimalnih tubulov (glejte poglavje 4.5). Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic.

Substrati CYP3A4

Ribociklib je v odmerku 600 mg močan zaviralec CYP3A4, v odmerku 400 mg pa zmeren zaviralec CYP3A4. Iz tega razloga lahko pride do interakcij med ribociklibom in zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, kar lahko zvišuje koncentracije substratov CYP3A4 v serumu (glejte poglavje 4.5). V primerih sočasne uporabe občutljivih substratov CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost, glede priporočil o sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 pa je treba preveriti povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila.

Okvara ledvic

Pri priporočenem začetnem odmerku 200 mg pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so ocenili, da je izpostavljenost za približno 45 % nižja kot pri standardnem začetnem odmerku 600 mg pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke in normalnim delovanjem ledvic. Učinkovitosti pri tem začetnem odmerku niso preučevali. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost s skrbnim spremljanjem glede znakov toksičnega delovanja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Sojin lecitin

Zdravilo Kisqali vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi

Ribociklib se presnavlja predvsem z encimi CYP3A4. Iz tega razloga lahko zdravila, ki vplivajo na encimsko aktivnost CYP3A4, vplivajo tudi na farmakokinetiko ribocikliba. Sočasno odmerjanje močnega zaviralca CYP3A4 ritonavirja (100 mg dvakrat na dan 14 dni) skupaj z enkratnim odmerkom 400 mg ribocikliba je povečalo izpostavljenost (AUC_{inf}) ribociklibu za 3,2-krat in zvišalo njegovo najvišjo koncentracijo (C_{max}) pri zdravih preiskovancih za 1,7-krat v primerjavi z odmerjanjem samo

enkratnega odmerka 400 mg ribocikliba. $C_{\max}$ presnovka LEQ803 (ki je pomemben presnovek ribocikliba in predstavlja nekaj manj kot 10 % izpostavljenosti matični učinkovini) se je znižala za 96 %, njegova AUC_{last} pa se je zmanjšala za 98 %. S fiziološko zasnovano farmakokinetično simulacijo s sočasno uporabo ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) so ocenili, da se $C_{\max}$ in AUC_{0-24h} ribocikliba (400 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja povečata za 1,5 oziroma 1,8-krat.

Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicina, indinavirja, itraconazola, ketokonazola, lopinavirja, ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, verapamila in vorikonazola (glejte poglavje 4.4). Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih učinkov v povezavi z ribociklibom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Če se sočasni uporabi zdravila Kisqali z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmere zdravila Kisqali prilagoditi, kot je opisano v poglavju 4.2, čeprav za tovrstna prilagajanja odmerjanja ni na voljo kliničnih podatkov. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov v povezavi z ribociklibom. Če pride do toksičnega delovanja ribocikliba, je treba spremeniti odmerjanje ali prekiniti zdravljenje, dokler učinki toksičnega delovanja ne izzvenijo (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec CYP3A4, je treba po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila zadevnega zaviralca) zdravljenje z zdravilom Kisqali spet uvesti v odmerku, ki ga je bolnik prejemal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4.

Po podatkih fiziološko zasnovanih farmakokinetičnih simulacij lahko pri odmerku 600 mg ribocikliba zmeren zaviralec CYP3A4 (eritromicin) zviša $C_{\max}$ ribocikliba v stanju dinamičnega ravnovesja za 1,1-krat in poveča njegovo AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za 1,1-krat. Fiziološko zasnovane farmakokinetične simulacije kažejo, da uporaba zmernega zaviralca CYP3A4 lahko poveča $C_{\max}$ in AUC ribocikliba pri odmerku 400 mg v stanju dinamičnega ravnovesja za 1,1 oziroma 1,2-krat. Predvideni zvišanja pri odmerku 200 mg enkrat dnevno sta 1,3-krat za $C_{\max}$ in 1,5-krat za AUC v stanju dinamičnega ravnovesja. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov v povezavi z ribociklibom.

Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka. Znano je, da navedena vrsta sadja zavira encime citokroma CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost ribociklibu.

Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi

Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg na dan 14 dni) skupaj z enkratnim odmerkom 600 mg ribocikliba zmanjšalo AUC_{inf} za 89 % in znižalo $C_{\max}$ ribocikliba za 81 % v primerjavi z odmerjanjem samo enkratnega odmerka 600 mg ribocikliba. $C_{\max}$ presnovka LEQ803 se je zvišala za 1,7-krat, njegova AUC_{inf} pa se je zmanjšala za 27 %. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko torej zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4.

Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Po podatkih fiziološko zasnovanih farmakokinetičnih simulacij lahko zmeren induktor CYP3A4 (efavirenz) zniža $C_{\max}$ ribocikliba v stanju dinamičnega ravnovesja za 55 % in zmanjša njegovo AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za 74 % pri odmerku ribocikliba 400 mg in zniža $C_{\max}$ za 52 % ter zmanjša AUC za 71 % pri odmerku ribocikliba 600 mg. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg enkrat dnevno.

Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo KISQALI

Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oziroma jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu.

Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje midazolama (ki je substrat CYP3A4) skupaj z večkratnimi odmerki zdravila KISQALI (400 mg) povečalo izpostavljenost midazolamu za 280 % (3,80-krat) v primerjavi z odmerjanjem samo midazolama. Po podatkih simulacij s farmakokinetičnimi modeli na fiziološki osnovi je mogoče pričakovati, da odmerjanje zdravila KISQALI v odmerku 600 mg poveča AUC midazolama za 5,2-krat. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je torej praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri občutljivih substratih CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem.

Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam.

Pri zdravih preiskovancih je sočasna uporaba kofeina (ki je substrat CYP1A2) in večkratnih odmerkov zdravila KISQALI (400 mg) povečala izpostavljenost kofeinu za 20 % (1,20-kratno) v primerjavi z odmerjanjem samo kofeina. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je po podatkih farmakokinetičnih simulacij na fiziološki osnovi (PBPK models-Physiologically based pharmacokinetic models) mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC).

Snovi, ki so substrati prenašalcev

Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravastatinom, rosuvastatinom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja.

Medsebojno delovanje zdravila s hrano

Zdravilo KISQALI je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu

Ribociklib je dobro topen pri vrednosti pH 4,5 ali manj in v biološko ustreznih medijih (pri vrednostih pH 5,0 in 6,5). Sočasne uporabe ribocikliba z zdravili, ki zvišujejo pH v želodcu, niso ovrednotili v okviru klinične študije, vendar pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartmentalni farmakokinetični analizi niso opazili sprememb v absorpciji ribocikliba.

Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom

Po podatkih iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojke in na osnovi populacijske farmakokinetične analize med ribociklibom in letrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil.

Medsebojno delovanje med ribociklibom in anastrozolom

Po podatkih iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojke pri sočasnem odmerjanju ribocikliba in anastrozola ne prihaja do klinično pomembnega medsebojnega delovanja.

Medsebojno delovanje med ribociklibom in fulvestrantom

Po podatkih iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojke fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil.

Medsebojno delovanje med ribociklibom in tamoksifenom

Po podatkih iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojke se je po sočasnem odmerjanju ribocikliba in tamoksifena izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost.

Medsebojno delovanje med ribociklibom in peroralnimi kontraceptivi

Študij medsebojnega delovanja med ribociklibom in peroralnimi kontraceptivi niso izvajali (glejte poglavje 4.6).

Pričakovane interakcije

Antiaritmiki in druga zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol), ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimoizid in intravenski ondansetron) (glejte poglavje 4.4). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisqali je treba preveriti status nosečnosti.

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo Kisqali, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (na primer dvojna pregradna kontracepcija) med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Kisqali.

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvedli. Glede na ugotovitve pri živalih lahko ribociklib škoduje plodu, če ga ženska prejema v času nosečnosti (glejte poglavje 5.3). Zdravila Kisqali ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali je ribociklib prisoten v materinem mleku. O učinkih ribocikliba na dojenega otroka oziroma o vplivu ribocikliba na nastajanje mleka ni podatkov. Ribociklib in njegovi presnovki z lahkoto prehajajo v mleko doječih podgan. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo dojiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu ribocikliba na plodnost ni na voljo. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kisqali ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja z zdravilom Kisqali težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zgodnji rak dojk

Najpogostejši neželeni učinki v naboru podatkov (o katerih so poročali s pogostnostjo $\geq 20\%$), ki so bili v skupini z zdravilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze pogostejši kot v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze, so bili nevtropenija, okužbe, navzea, glavobol, utrujenost, levkopenija in nenormalne vrednosti jetrnih testov.

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali 4 v naboru podatkov (o katerih so poročali s pogostnostjo $\geq 2\%$), ki so bili v skupini z zdravilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze pogostejši kot v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze, so bili nevtropenija, nenormalne vrednosti jetrnih testov in levkopenija.

Do zmanjšanja odmerka zaradi neželenih dogodkov, ne glede na vzročno povezanost z zdravilom, je v klinični študij faze III prišlo pri 22,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze. O ukinitvi zdravljenja so poročali pri 19,7 % bolnikov, ki so v klinični študij faze III prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze.

Napredovali ali metastatski rak dojk

Najpogostejši neželeni učinki v naboru združenih podatkov (o katerih so poročali s pogostnostjo $\geq 20\%$), ki so bili pogostejši v skupini z zdravilom Kisqali v kateri koli kombinaciji kot v skupini s placebom v kateri koli kombinaciji, so bili nevtropenija, okužbe, navzea, utrujenost, diareja, levkopenija, bruhanje, glavobol, obstipacija, alopecija, kašelj, izpuščaj, bolečine v hrbtu, anemija in nenormalne vrednosti jetrnih testov.

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali 4 v naboru združenih podatkov (o katerih so poročali s pogostnostjo $\geq 2\%$), ki so bili pogostejši v skupini z zdravilom Kisqali v kateri koli kombinaciji kot v skupini s placebom v kateri koli kombinaciji, pa so bili nevtropenija, levkopenija, nenormalne vrednosti jetrnih testov, limfopenija, okužbe, bolečine v hrbtu, anemija, utrujenost, hipofosfatemija in bruhanje.

Do zmanjšanja odmerka zaradi neželenih dogodkov, ne glede na vzročno povezanost z zdravilom, je v kliničnih študijah faze III prišlo pri 39,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali ne glede na kombinacijo. O ukinitvi zdravljenja so poročali pri 8,7 % bolnikov, ki so v kliničnih študijah faze III prejeli zdravilo Kisqali v kateri koli kombinaciji.

Seznam neželenih učinkov

Zgodnji rak dojk

Celostna ocena varnosti zdravila Kisqali temelji na naboru podatkov 2525 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali v kombinaciji z zaviralcem aromataze in so bili vključeni v randomizirano, odprto klinično študijo faze III (NATALEE).

Mediano trajanje izpostavljenosti ribociklibu v celotni študiji je bilo 33,0 meseca, pri čemer je bilo 69,4 % bolnikov izpostavljenih zdravljenju več kot 24 mesecev, 42,8 % bolnikov pa je zaključilo 36-mesečni režim zdravljenja z ribociklibom.

Napredovali ali metastatski rak dojk

Celostna ocena varnosti zdravila Kisqali temelji na naboru združenih podatkov 1065 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem (N=582 v kombinaciji z zaviralcem aromataze in N=483 v kombinaciji s fulvestrantom) in so bili vključeni v randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane klinične študije faze III MONALEESA-2, MONALEESA-7 podskupina NSAI in MONALEESA-3.

Mediano trajanje izpostavljenosti zdravljenju s študijskim zdravilom v naboru združenih podatkov študij faze III je bilo 19,2 meseca, pri čemer je bilo 61,7 % bolnikov izpostavljenih zdravljenju najmanj 12 mesecev.

Neželeni učinki iz kliničnih študij faze III (preglednica 7) pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk in pri tistih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 7 Neželeni učinki, ki so jih poročali v kliničnih študijah faze III in po prihodu zdravila na trg

Pogostnost	Bolniki z zgodnjim rakom dojk in začetnim odmerkom 400 mg ribocikliba	Bolniki z napredovalim ali metastatskim rakom dojk z začetnim odmerkom 600 mg ribocikliba
Infekcijske in parazitske bolezni		
zelo pogosti	okužbe ¹	okužbe ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
zelo pogosti	nevtropenija, levkopenija	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija
pogosti	anemija, trombocitopenija, limfopenija	trombocitopenija, febrilna nevtropenija
občasni	febrilna nevtropenija	-
Presnovne in prehranske motnje		
zelo pogosti	-	zmanjšan apetit
pogosti	hipokalcemija, hipokaliemija, zmanjšan apetit	hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija
Bolezni živčevja		
zelo pogosti	glavobol	glavobol, omotičnost
pogosti	omotičnost	vrtočlavica
Očesne bolezni		
pogosti	-	močnejše solzenje, suhe oči
Srčne bolezni		
pogosti	-	sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
zelo pogosti	kašelj	dispneja, kašelj
pogosti	dispneja, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis	intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Bolezni prebavil		
zelo pogosti	navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu ²	navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, bolečine v trebuhu ² , stomatitis, dispepsija
pogosti	bruhanje, stomatitis ³	motnje okušanja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
pogosti	hepatotoksičnost ⁴	hepatotoksičnost ⁴
Bolezni kože in podkožja		
zelo pogosti	alopecija	alopecija, izpuščaj ⁵ , pruritus
pogosti	izpuščaj ⁵ , pruritus	suha koža, eritem, vitiligo
redki	-	multiformni eritem
pogostnost neznana	-	toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
zelo pogosti	-	bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
zelo pogosti	utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura	utrujenost, periferni edemi, zvišana telesna temperatura, astenija
pogosti	periferni edemi, orofaringealna bolečina	orofaringealna bolečina, suha usta
Preiskave		
zelo pogosti	nenormalne vrednosti jetrnih testov ⁶	nenormalne vrednosti jetrnih testov ⁶
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu	zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu
¹ okužbe: okužbe sečil, okužbe dihal, gastroenteritis (samo pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke), sepsa (<1 % samo pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke). ² bolečine v trebuhu: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha ³ stomatitis pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke vključuje: stomatitis, mukozitis ⁴ hepatotoksičnost: hepatična citoliza, okvara jetrnih celic (samo pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke), okvara jeter zaradi zdravljenja (<1 % pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke), hepatotoksičnost, odpoved jeter (samo pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke), avtoimunske hepatitis (en primer pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in en primer pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke). ⁵ izpuščaj: izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj ⁶ nenormalne vrednosti jetrnih testov: zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (AST), zvišana vrednost bilirubina v krvi		

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

V študiji faze III je bila pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke nevtropenija neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali (62,5 %), o zmanjšanju števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 (na osnovi laboratorijskih izvidov) pa so poročali pri 45,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravlilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze.

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in dogodkom nevtropenije stopnje 2, 3 ali 4 je bil mediani čas do nastopa nevtropenije 0,6 meseca. V skupini z zdravlilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze je bil po prekinutvi in/ali zmanjšanju odmerka in/ali ukinitvi zdravljenja mediani čas do izboljšanja nevtropenije stopnje ≥ 3 (do normalizacije ali izboljšanja do stopnje < 3) 0,3 meseca. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravlilu Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze. Do ukinitve zdravljenja zaradi nevtropenije je prišlo redko (pri 1,1 %) pri bolnikih, ki so prejeli zdravlilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V študijah faze III je bila pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke nevtropenija neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali (75,4 %), o zmanjšanju števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 (na osnovi laboratorijskih izvidov) pa so poročali pri 62,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali v kateri koli kombinaciji.

Pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke in dogodkom nevtropenije stopnje 2, 3 ali 4 je bil medani čas do nastopa nevtropenije 17 dni. V skupinah z zdravilom Kisqali v kateri koli kombinaciji je bil po prekinitvi in/ali zmanjšanju odmerka in/ali ukinitvi zdravljenja medani čas do izboljšanja nevtropenije stopnje ≥ 3 (do normalizacije ali izboljšanja do stopnje < 3) 12 dni. O febrilni nevtropeniji so poročali pri približno 1,7 % bolnikov, ki so bili v študijah faze III izpostavljeni zdravilu Kisqali. Do ukinitve zdravljenja zaradi nevtropenije je prišlo redko (pri 0,8 %) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če pride do zvišanja telesne temperature.

Hepatobiliarna toksičnost

V kliničnih študijah faze III so pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in pri tistih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke opazili zvišane vrednosti aminotransferaz.

V študiji faze III pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke je do dogodkov hepatobiliarne toksičnosti prišlo pri večjem deležu bolnikov v skupini z zdravilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze kot v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze (26,4 % v primerjavi z 11,2 %), pri čemer je bilo več neželenih dogodkov stopnje 3/4 poročenih pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze (8,6 % v primerjavi z 1,7 %). Do zvišanja vrednosti ALT ali AST na več kot trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti in sočasnega zvišanja vrednosti celokupnega bilirubina na več kot dvakratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, ob normalni vrednosti alkalne fosfataze, je prišlo pri 8 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze (pri 6 bolnikih je prišlo do izboljšanja do normalnih vrednosti ALT oziroma AST v 65 do 303 dneh po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Kisqali).

O prekinitvi jemanja zaradi dogodkov hepatobiliarne toksičnosti so poročali pri 12,4 % bolnikov z zgodnjim rakom dojke, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze, in sicer predvsem zaradi zvišanih vrednosti ALT (10,1 %) in/ali zvišanih vrednosti AST (6,8 %). O prilagajanju odmerka zaradi dogodkov hepatobiliarne toksičnosti so poročali pri 2,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze, in sicer predvsem zaradi zvišanih vrednosti ALT (1,9 %) in/ali zvišanih vrednosti AST (0,6 %). Do ukinitve zdravljenja z zdravilom Kisqali zaradi nenormalnih izvidov jetrnih testov ali hepatotoksičnosti je prišlo pri 8,9 % oziroma 0,1 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V klinični študiji faze III pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke je do 80,9 % (165/204) dogodkov zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje 3 ali 4 prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje 3 ali 4, je bil v skupini z zdravilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze medani čas do pojava tega zvišanja 2,8 meseca. Medani čas do izboljšanja (do normalnih vrednosti ali do izboljšanja do stopnje ≤ 2) je bil v skupini z zdravilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze 0,7 meseca.

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke je do epizod hepatobiliarne toksičnosti prišlo pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali v kateri koli kombinaciji, kot v skupini s placebom v kateri koli kombinaciji (27,3 % v primerjavi s 19,6 %), pri čemer je bilo več neželenih učinkov stopnje 3/4 poročenih pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kisqali in katero koli kombinacijo (13,2 % v primerjavi s 6,1 %). V skupini z zdravilom Kisqali oziroma s placebom so poročali o zvišanju vrednosti ALT stopnje 3 ali 4 (11,2 % v primerjavi z 1,7 %) in o zvišanju vrednosti AST stopnje 3 ali 4 (7,8 % v primerjavi z 2,1 %). Do zvišanja vrednosti ALT ali AST na več kot trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti in sočasnega zvišanja vrednosti celokupnega bilirubina na več kot dvakratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, ob normalni vrednosti alkalne fosfataze in brez holestaze, je prišlo pri 6 bolnikih (pri 4 bolnicah v študiji A2301).

[MONALEESA-2], pri katerih je prišlo do izboljšanja do normalnih vrednosti v 154 dneh, in pri 2 bolnikih v študiji F2301 [MONALEESA-3], pri katerih je prišlo do izboljšanja do normalnih vrednosti v 121 oziroma 532 dneh po prekinitvi zdravljenja z zdravilom KISQALI. V študiji E2301 (MONALEESA-7) o takih primerih niso poročali.

O prekinitvi jemanja in/ali prilagajanju odmerka zaradi epizod hepatobiliarne toksičnosti so poročali pri 12,3 % bolnikov z napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki so prejeli zdravilo KISQALI v kateri koli kombinaciji, in sicer predvsem zaradi zvišanih vrednosti ALT (7,9 %) in/ali zvišanih vrednosti AST (7,3 %). Do ukinitve zdravljenja z zdravilom KISQALI v kateri koli kombinaciji zaradi nenormalnih izvidov jetrnih testov je prišlo pri 2,4 % bolnikov, zaradi hepatotoksičnosti pa pri 0,3 % bolnikov (glejte poglavja 4.2 in 4.4).

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke je do 70,9 % (90/127) epizod zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje 3 ali 4 prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje 3 ali 4, je bil v skupinah z zdravilom KISQALI skupaj s katero koli kombinacijo mediani čas do pojava tega zvišanja 92 dni. Mediani čas do izboljšanja (do normalnih vrednosti ali do izboljšanja do stopnje ≤ 2) je bil v skupinah z zdravilom KISQALI skupaj s katero koli kombinacijo 21 dni.

Podaljšanje intervala QT

V študiji faze III pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke so o dogodkih podaljšanja intervala QT poročali pri 5,3 % bolnikov v skupini z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze in pri 1,4 % bolnikov v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze. V skupini z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze so se dogodki podaljšanja intervala QT pokazali predvsem kot podaljšani interval QT na EKG posnetku (4,3 %), kar je bil edini potrjen neželeni učinek pri uporabi zdravila KISQALI. O prekinitvi jemanja zaradi podaljšane intervala QT na EKG posnetku ali zaradi sinkope so poročali pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo KISQALI. O prilagajanju odmerka zaradi podaljšane intervala QT na EKG posnetku so poročali pri 0,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo KISQALI.

Centralna analiza EKG podatkov je pokazala, da je do najmanj enega dogodka trajanja intervala QTcF > 480 ms pri meritvi po izhodišču prišlo pri 10 bolnikih (0,4 %) v skupini z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze in pri 4 bolnikih (0,2 %) v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze. Pri bolnikih s podaljšanjem intervala QTcF na več kot 480 ms v skupini z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze je bil mediani čas do nastopa tega podaljšanja 15 dni, navedene spremembe pa so po prekinitvi jemanja zdravila in/ali prilagoditvi odmerka izzvenele. Podaljšanje intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti so izmerili pri 19 bolnikih (0,8 %) v skupini z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze, trajanje intervala QTcF več kot 500 ms pri meritvi po izhodišču pa so izmerili pri 3 bolnikih (0,1 %) v skupini z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze.

V študiji E2301 (MONALEESA-7) pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke je izmerjeno povprečje podaljšanja intervala QTcF od izhodiščne vrednosti znašalo približno 10 ms več v podskupini s tamoksifenom in placebom kot v podskupini z nesteroidnim zaviralcem aromataze in placebom, kar kaže na to, da tamoksifen sam podaljšuje interval QTcF, kar lahko prispeva k vrednostim trajanja intervala QTcF, ki so jih izmerili v skupini z zdravilom KISQALI skupaj s tamoksifenom. V skupini s placebom je do podaljšanja intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti prišlo pri 6/90 (6,7 %) bolnic, ki so prejele tamoksifen, in pri nobeni od bolnic, ki so prejele nesteroidni zaviralec aromataze (glejte poglavje 5.2). Podaljšanje intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti so izmerili pri 14/87 (16,1 %) bolnic, ki so prejele zdravilo KISQALI skupaj s tamoksifenom, in pri 18/245 (7,3 %) bolnic, ki so prejele zdravilo KISQALI skupaj z nesteroidnim zaviralcem aromataze. Zdravila KISQALI ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke je do najmanj ene epizode podaljšanja intervala QT (kar vključuje podaljšani interval QT na EKG posnetku in sinkopo) prišlo pri 9,3 % bolnikov v skupinah z zdravilom KISQALI skupaj z zaviralcem aromataze ali

fulvestrantom in pri 3,5 % bolnikov v skupinah s placebom in zaviralcem aromataze ali fulvestrantom. Pri pregledu EKG podatkov so pri 15 bolnikih (1,4 %) ugotovili trajanje intervala QTcF > 500 ms pri meritvi po izhodišču, pri 61 bolnikih (5,8 %) pa so opazili podaljšanje intervala QTcF za > 60 ms od izhodiščne vrednosti. O pojavljanju *torsade de pointes* niso poročali. O prekinitvi jemanja oziroma prilagajanju odmerka zaradi podaljšanja intervala QT v elektrokardiogramu ali sinkope so poročali pri 2,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali in zaviralec aromataze ali fulvestrant.

Pri analizi EKG podatkov so v skupinah bolnikov z zdravilom Kisqali in zaviralcem aromataze ali fulvestrantom pri 55 bolnikih (5,2 %) ugotovili najmanj en pojav intervala QTcF > 480 ms pri meritvi po izhodišču, v skupini s placebom in zaviralcem aromataze ali fulvestrantom pa so to ugotovili pri 12 bolnikih (1,5 %). Pri bolnikih s podaljšanjem intervala QTcF na > 480 ms je bil mediani čas do nastopa tega podaljšanja 15 dni ne glede na kombinacijo, navedene spremembe pa so po prekinitvi jemanja zdravila oziroma prilagoditvi odmerka izzvenele (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

V klinični študiji faze III pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk so z ribociklibom zdravili 983 bolnikov z blago okvaro ledvic in 71 bolnikov z zmerno okvaro ledvic. Vključili niso nobenega bolnika s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.1).

V treh ključnih študijah pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojk so z ribociklibom zdravili 341 bolnikov z blago okvaro ledvic in 97 bolnikov z zmerno okvaro ledvic. Vključili niso nobenega bolnika s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.1). Opazili so korelacijo med stopnjo okvare ledvic ob izhodišču in vrednostmi kreatinina v krvi v času zdravljenja. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic so opazili nekoliko povečan delež bolnikov s podaljšanjem intervala QT in trombocitopenijo. Za priporočila za spremljanje bolnikov in prilagajanje odmerjanja zaradi navedenega toksičnega delovanja glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s poročanimi primeri prevelikega odmerjanja zdravila Kisqali je malo. V primeru prevelikega odmerjanja lahko pride do simptomov, kot sta navzea in bruhanje, lahko pa pride tudi do hematološkega toksičnega delovanja (npr. do nevtropenije ali trombocitopenije) in podaljšanja intervala QTc. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno splošno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EF02

Mehanizem delovanja

Ribociklib je selektiven zaviralec od ciklina odvisnih kinaz (angl. *cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 in 6, in sicer je pri biokemijskem testiranju ribociklib zavrl 50 % aktivnosti encimov CDK 4 oziroma CDK 6 s koncentracijama (IC_{50}) 0,01 μ M (4,3 ng/ml) oziroma 0,039 μ M (16,9 ng/ml). Navedeni kinazi se aktivirata z vezavo na ciklin D in imata pomembno vlogo v signalnih poteh, ki omogočajo potek celičnega ciklusa in proliferacijo celic. Kompleks ciklin D-CDK4/6 uravnava potek celičnega ciklusa s fosforilacijo retinoblastomskega proteina (pRb).

In vitro je ribociklib zmanjšal obseg fosforilacije retinoblastomskega proteina, kar je ustavilo celični cikel v fazi G1, zavrl proliferacijo in senescentni fenotip v modelih na osnovi raka dojk. *In vivo* je zdravljenje z ribociklibom kot edinim zdravilom povzročilo zmanjševanje tumorjev, ki je bilo v korelaciji z zaviranjem fosforilacije retinoblastomskega proteina.

V študijah *in vivo*, v katerih so uporabili ksenografski model od bolnikov presajenega na estrogenske receptorje pozitivnega raka dojk, je kombinacija ribocikliba in antiestrogenov (in sicer letrozola) v večji meri zavrla rast tumorja in vzdrževala tumor v regresiji ter zakasnila ponovno rast tumorja po prekinitvi jemanja zdravila v primerjavi s samostojno uporabo vsake od obeh učinkovin. Pri odmerjanju bolnikom lahko ribociklib učinkuje tudi imunomodulatorno, saj zmanjšuje število regulatornih T-limfocitov in relativni delež T-limfocitov CD3+. *In vivo* protitumorsko aktivnost ribocikliba v kombinaciji s fulvestrantom so poleg tega ocenjevali na miših z imunsko pomanjkljivostjo in s humanimi ksenografti ZR751 ER+ raka dojk in kombinacija s fulvestrantom je v celoti zavrla rast tumorja.

Pri testiranju na vrsti celičnih linij raka dojk z znanim statusom estrogenskih receptorjev se je pokazalo, da je ribociklib bolj učinkovit pri celičnih linijah raka dojk s pozitivnim statusom estrogenskih receptorjev (ER+) kot pri tistih z negativnim statusom (ER-). Pri predkliničnih modelih, ki so jih do zdaj preskusili, je bil za aktivnost ribocikliba potreben intakten pRb.

Elektrofiziologija srca

Bolnikom so zaporedno trikrat posneli EKG po prejemu enkratnega odmerka in v stanju dinamičnega ravnovesja, da bi ovrednotili učinek ribocikliba na interval QTc pri bolnikih z napredovalim rakom. V farmakokinetično-farmakodinamično analizo so vključili skupno 997 bolnikov, ki so prejeli ribociklib v odmerkih od 50 mg do 1200 mg. Rezultati analize so pokazali, da ribociklib povzroča od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc.

Pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk je bila ocenjena povprečna sprememba intervala QTcF od izhodiščne vrednosti 22,0 ms (90-odstotni IZ: 20,56; 23,44) pri uporabi 600 mg odmerka zdravila Kisqali skupaj z nesteroidnim zaviralcem aromataze in 23,7 ms (90-odstotni IZ: 22,31; 25,08) pri uporabi 600 mg odmerka zdravila Kisqali skupaj s fulvestrantom pri geometričnem povprečju najvišje koncentracije C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s 34,7 ms (90-odstotni IZ: 31,64; 37,78) pri uporabi kombinacije s tamoksifenom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk prihaja do podobnega od koncentracije odvisnega podaljšanja intervala QTc. Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, ki prejemajo zdravilo Kisqali v odmerku 400 mg, naj bi bila ocenjena povprečna sprememba intervala QTcF od izhodiščne vrednosti manjša kot pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki prejemajo zdravilo Kisqali v odmerku 600 mg.

Zgodnji rak dojk

Študija CLEE011012301C (NATALEE)

Uporabo zdravila Kisqali so ovrednotili v randomizirani, odprti, multicentrični klinični študiji faze III pri premenopavzalnih in postmenopavzalnih ženskah in moških z zgodnjim rakom dojk, ki je pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje HER2 v anatomskem stadiju II ali III, ne glede na status bezgavk, in z visokim tveganjem za ponovitev, in sicer v kombinaciji z zaviralcem aromataze (letrozol ali anastrozol) v primerjavi s samostojno uporabo zaviralca aromataze pri zdravljenju naslednjih stadijev raka:

- skupina anatomskih stadijev IIB-III ali
- skupina anatomskih stadijev IIA, in sicer ali:
 - s pozitivnimi bezgavkami ali
 - z negativnimi bezgavkami in:
 - histološko stopnjo 3 ali
 - histološko stopnjo 2 s katerim od naslednjih kriterijev:
 - Ki67 ≥ 20 %,
 - veliko tveganje na testiranju genskega podpisa.

Premenopavzalne ženske in moški so prejeli tudi goserelin. Glede na TNM kriterije so v študijo NATALEE vključevali bolnike s kakršno koli prizadetostjo bezgavk ali brez prizadetosti bezgavk, če je bila velikost tumorja >5 cm, ali z velikostjo tumorja 2-5 cm, če je šlo za stopnjo 2 (in visoko genomsko tveganje ali proliferacijski dejavnik Ki67 ≥ 20 %) ali za stopnjo 3.

Skupno so randomizirali 5101 bolnika, kar vključuje 20 bolnikov moškega spola, v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi zdravilo Kisqali 400 mg skupaj z zaviralcem aromataze (n=2549) ali samo zaviralec aromataze (n=2552). Randomizacija na vrsto zdravljenja je bila stratificirana glede na anatomske stadij (skupina stadija II [n=2154 (42,2 %)] oziroma skupina stadija III [n=2947 (57,8 %)]), glede na predhodno zdravljenje (neoadjuvantna/adjuvantna kemoterapija - da [n=4432 (86,9 %)] oziroma - ne [n=669 (13,1 %)]), glede na menopavzni status (premenopavzalne ženske in moški [n=2253 (44,2 %)] oziroma postmenopavzalne ženske [n=2848 (55,8 %)] in glede na geografsko regijo (Severna Amerika/Zahodna Evropa/Oceanija [n=3128 (61,3 %)] oziroma preostali svet [n=1973 (38,7 %)]). Zdravilo Kisqali so bolniki prejeli peroralno v odmerku 400 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, čemur je sledilo 7 dni brez zdravljenja, v kombinaciji z letrozolom 2,5 mg ali anastrozolum 1 mg peroralno enkrat na dan 28 dni. Goserelin so prejeli v odmerku 3,6 mg s subkutanimi injekcijami implantata na 1. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Zdravljenje z zdravilom Kisqali so bolniki prejeli do zaključenega 3-letnega zdravljenja od datuma randomizacije (približno 39 ciklusov).

Mediana starost bolnikov, ki so bili vključeni v to študijo, je bila 52 let (od 24 do 90 let). 15,2 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, kar vključuje 123 bolnikov (2,4 %), ki so bili stari 75 let ali več. Vključeni bolniki so bili bele (73,4 %), azijske (13,2 %) ali črne oziroma afriško-ameriške rase (1,7 %). Vsi bolniki so imeli oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Skupno 88,2 % bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo v okviru neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja, 71,6 % pa jih je prejelo hormonsko zdravljenje v okviru neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja v zadnjih 12 mesecih pred vključitvijo v študijo.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez invazivne bolezni (iDFS - invasive Disease-Free Survival), ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega pojava katerega od naslednjih dogodkov: invazivna lokalna ponovitev v dojki, invazivna regionalna ponovitev, oddaljena ponovitev, smrt (iz kateregakoli vzroka), kontralateralni invazivni rak dojke ali pojav drugega primarnega invazivnega raka, ki ni rak dojk (z izjemo bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma kože).

Primarni cilj študije je bil dosežen ob primarni analizi (do presečnega datuma 11. januarja 2023). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze, so rezultati pokazali statistično značilno boljše preživetje brez invazivne bolezni (iDFS) kot pri bolnikih, ki so prejeli samo zaviralec aromataze (razmerje ogroženosti 0,748, 95-odstotni IZ: 0,618; 0,906; vrednost p za

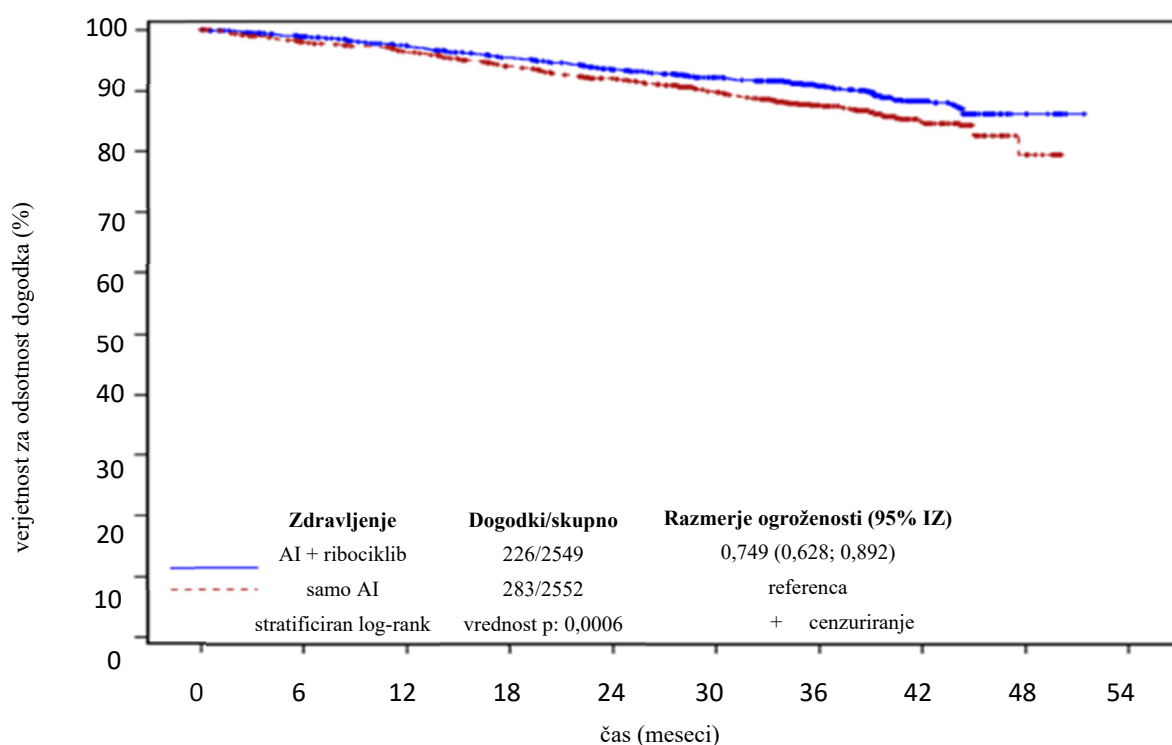
enostranski stratificirani log-rank test 0,0014). Rezultati so bili enotni po vseh posameznih podskupinah bolnic, ki so bile oblikovane glede na anatomske stadij, menopavzni status, geografsko regijo, status bezgavk, starost, raso ter predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno kemoterapijo ali hormonsko zdravljenje.

Rezultati naslednje analize (do presečnega datuma 21. julija 2023) so navedeni v preglednici 8, Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez invazivne bolezni pa je prikazana na sliki 1. V času končne analize podatkov o preživetju brez invazivne bolezni je mediano trajanje zdravljenja znašalo približno 30 mesecev, mediano trajanje spremljanja za oceno preživetja brez invazivne bolezni pa 33,3 meseca v obeh študijskih skupinah. Podatki za oceno celokupnega preživetja ostajajo nezreli. Skupno je umrlo 172 bolnikov (3,5 %) (83/2525 v skupini z ribociklibom v primerjavi z 89/2442 v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze, razmerje ogroženosti 0,892, 95-odstotni IZ: 0,661; 1,203).

Preglednica 8 NATALEE - Rezultati za oceno učinkovitosti (preživetje brez invazivne bolezni, iDFS) na osnovi ocene raziskovalcev (celotna populacija za analizo; FAS - Full Analysis Set) (do presečnega datuma 21. julija 2023)

	zdravilo Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze* N=2549	zaviralec aromataze N=2552
Preživetje brez invazivne bolezni (iDFS^a)		
število bolnikov z dogodkom (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,749 (0,628; 0,892)	
vrednost p ^b	0,0006	
iDFS pri 36 mesecih (% 95-odstotni IZ)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
IZ = interval zaupanja; N = število bolnikov ^a iDFS - preživetje brez invazivne bolezni je opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega pojava katerega od naslednjih dogodkov: invazivna lokalna ponovitev v dojki, invazivna regionalna ponovitev, oddaljena ponovitev, smrt (iz kateregakoli vzroka), kontralateralni invazivni rak dojke ali pojav drugega primarnega invazivnega raka, ki ni rak dojk (z izjemo bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma kože) ^b nominalna vrednost p na osnovi enostranskega stratificiranega log-rank testa * letrozol ali anastrozol		

Slika 1 NATALEE - Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez invazivne bolezni (iDFS) na osnovi ocene raziskovalcev (do presečnega datuma 21. julija 2023)



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

AI = zaviralec aromataze (aromataze inhibitor: letrozol ali anastrozol)
Vrednost p za stratificiran log-rank test je enostranska.

V skupini z zdravilom Kisqali skupaj z zaviralcem aromataze je prišlo do 204 (8,0 %) dogodkov za oceno preživetja brez oddaljene bolezni (DDFS - Distant Disease Free Survival) v primerjavi z 256 (10 %) tovrstnih dogodkov v skupini s samostojno uporabo zaviralca aromataze (razmerje ogroženosti: 0,749, 95-odstotni IZ: 0,623; 0,900).

Napredovali rak dojk

Študija CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Uporabo zdravila Kisqali so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji faze III pri zdravljenju postmenopavzalnih žensk z napredovalim rakom dojk, ki je pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje HER2, če ženske pred tem niso prejemale zdravljenja zaradi napredovale bolezni, in sicer so primerjali uporabo zdravila Kisqali v kombinaciji z letrozolom in zdravljenje samo z letrozolom.

Skupno so randomizirali 668 bolnic v razmerju 1:1 tako, da so prejemale bodisi zdravilo Kisqali 600 mg in letrozol (n=334) ali pa placebo in letrozol (n=334), pri čemer so jih stratificirali glede na prisotnost jetrnih in/ali pljučnih metastaz (z metastazami [n=292 (44 %)], brez metastaz [n=376 (56 %)]). Demografske in izhodiščne karakteristike bolezni so bile med obema študijskima skupinama uravnovešene in primerljive. Bolnice so zdravilo Kisqali prejemale peroralno v odmerku 600 mg na dan 21 zaporednih dni, čemur je sledilo 7 dni brez zdravljenja in sicer v kombinaciji z letrozolom 2,5 mg enkrat na dan 28 dni. V času študije ali po napredovanju bolezni bolnicam ni bilo dovoljeno preiti iz skupine s placebom v skupino z zdravilom Kisqali.

Mediana starost bolnic, ki so bile vključene v to študijo, je bila 62 let (v razponu od 23 do 91 let). 44,2 % bolnic je bilo starih 65 let ali starejših, kar vključuje 69 bolnic, ki so bile starejše od 75 let. Vključene bolnice so bile bele (82,2 %), azijske (7,6 %) ali črne rase (2,5 %). Vse bolnice so imele oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. V skupini z zdravilom Kisqali je 46,6 % bolnic pred vključitvijo v študijo prejelo kemoterapijo v okviru neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja, 51,3 % pa jih je prejelo antihormonsko zdravljenje v okviru neoadjuvantnega ali

adjuvantnega zdravljenja. 34,1 % je bilo novoodkritih bolnic, 22,0 % bolnic je imelo bolezen samo v kosteh, 58,8 % bolnic pa je imelo visceralno bolezen. Bolnice, ki so predhodno prejemale neoadjuvantno ali adjuvantno zdravljenje z anastrozalom ali letrozolom, so morale s tem zdravljenjem zaključiti najmanj 12 mesecev pred randomizacijo v tej študiji.

Primarna analiza

Primarni cilj študije je bil dosežen do načrtovane vmesne analize, ki so jo izvedli po tem, ko so zabeležili 80 % ciljnih dogodkov, to je preživetje brez napredovanja bolezni (PFS-progression-free survival), kjer so uporabili kriterije vrednotenja odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v 1.1-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na osnovi ocene raziskovalca v celotni populaciji bolnic (pri vseh randomiziranih bolnicah) in potrditve s slepo neodvisno radiološko oceno centralnih ocenjevalcev.

Rezultati za oceno učinkovitosti so pokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Kisqali in letrozol, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo in letrozol v okviru celotne populacije za analizo (razmerje ogroženosti (hazard ratio) 0,556, 95-odstotni IZ: 0,429; 0,720, vrednost p za enostranski stratificirani log-rank test 0,0000329) s klinično pomembnim učinkom zdravljenja.

Podatki o globalnem zdravstvenem stanju oziroma kakovosti življenja niso pokazali pomembnih razlik med skupino bolnic z zdravilom Kisqali in letrozolom in skupino bolnic s placebom in letrozolom.

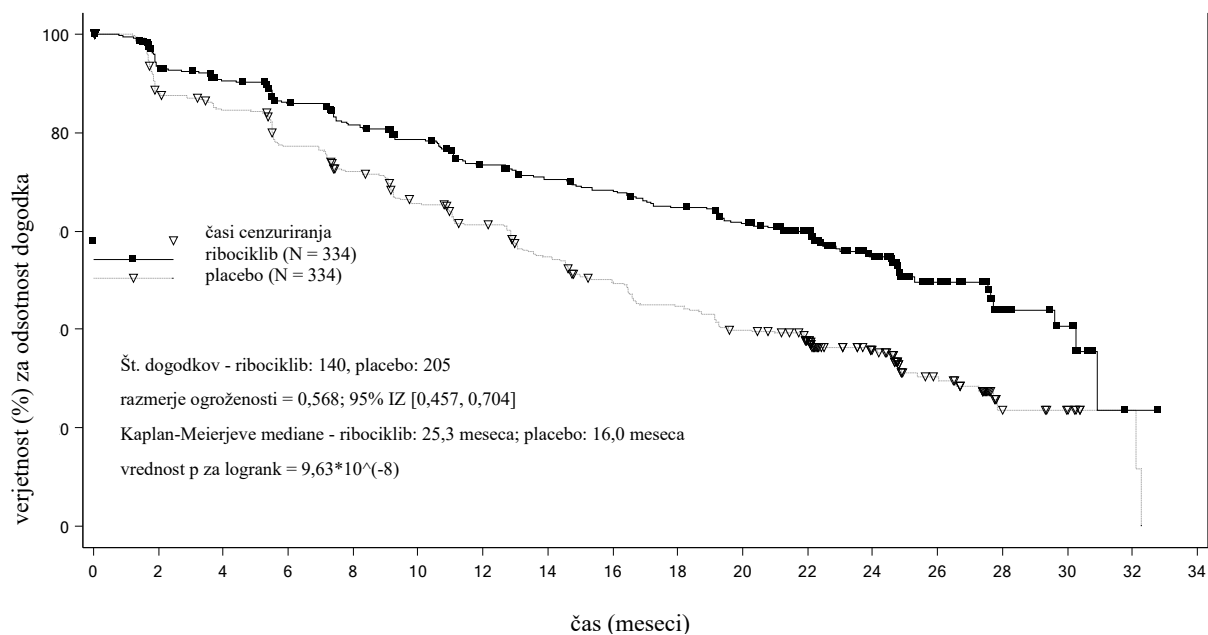
S kasnejšimi podatki (zbranimi do presečnega datuma 2. januarja 2017) dopolnjena ocena učinkovitosti je podana v preglednicah 9 in 10.

Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 25,3 meseca (95-odstotni IZ: 23,0; 30,3) pri bolnicah, ki so prejemale ribociklib in letrozol, in 16,0 meseca (95-odstotni IZ: 13,4; 18,2) pri bolnicah, ki so prejemale placebo in letrozol. Po ocenah je bilo po 24 mesecih v stanju brez napredovanja bolezni 54,7 % bolnic, ki so prejemale ribociklib in letrozol, v primerjavi s 35,9 % bolnic iz skupine s placebom in letrozolom.

Preglednica 9 Študija MONALEESA-2 - Rezultati za oceno učinkovitosti (preživetje brez napredovanja bolezni, PFS) na osnovi radiološke ocene raziskovalcev (do presečnega datuma 2. januarja 2017)

	Dopolnjena analiza	
	zdravilo Kisqali + letrozol n = 334	placebo + letrozol n = 334
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana preživetja brez napredovanja bolezni [mesece] (95-odstotni IZ)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,568 (0,457; 0,704)	
vrednost p ^a	9,63 × 10 ⁻⁸	
IZ = interval zaupanja; n = število bolnic		
^a vrednost p na osnovi enostranskega stratificiranega log-rank testa		

Slika 2 Študija MONALEESA-2 - Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi ocene raziskovalcev (do presečnega datuma 2. januarja 2017)



število še ogroženih bolnikov																		
čas	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ribociklib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Na podatkih podskupin bolnic so opravili vrsto vnaprej opredeljenih analiz preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi prognostičnih dejavnikov in izhodiščnih karakteristik za oceno interne enotnosti učinka zdravljenja. Večje zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini z zdravilom Kisqali in letrozolom so opažali v vseh posameznih podskupinah bolnic, ki so bile oblikovane glede na starost, raso, predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno kemoterapijo ali hormonsko zdravljenje ter glede na razširjenost bolezni v jetrih in/ali pljučih oziroma metastatsko bolezen, ki je omejena samo na kosti. To je bilo očitno pri bolnicah z metastazami v jetrih in/ali pljučih (razmerje ogroženosti [HR] 0,561 [95-odstotni IZ: 0,424; 0,743] z mediano preživetja brez napredovanja bolezni [mPFS] 24,8 meseca v skupini z zdravilom Kisqali in letrozolom v primerjavi s 13,4 meseca v skupini s samo letrozolom) ter pri bolnicah brez metastaz v jetrih in/ali pljučih (razmerje ogroženosti [HR] 0,597 [95-odstotni IZ: 0,426; 0,837], z mediano preživetja brez napredovanja bolezni 27,6 meseca v skupini z ribociklibom v primerjavi z 18,2 meseca v skupini s placebom).

Dopolnjeni rezultati glede celokupnega odziva in deleža klinične koristi so prikazani v preglednici 10.

Preglednica 10 Študija MONALEESA-2 - Rezultati za oceno učinkovitosti (ORR, CBR) na osnovi ocene raziskovalcev (do presečnega datuma 2. januarja 2017)

Analiza	zdravilo Kisqali + letrozol (%, 95 % IZ)	placebo + letrozol (%, 95 % IZ)	vrednost p ^c
celotna populacija za analizo	N = 334	N = 334	
delež celokupnega odziva ^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
delež klinične koristi ^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
bolnice z merljivo bolezni ^j	n = 257	n = 245	
delež celokupnega odziva ^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
delež klinične koristi ^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR: delež celokupnega odziva (overall response rate) = delež bolnic s popolnim + delnim odzivom ^b CBR: delež klinične koristi (clinical benefit rate) = delež bolnic s popolnim + delnim odzivom (+ bolnic s stabilno boleznijo ali nepopolnim odzivom oziroma brez napredovanja bolezni najmanj 24 tednov) ^c vrednosti p na osnovi enostranskega Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa			

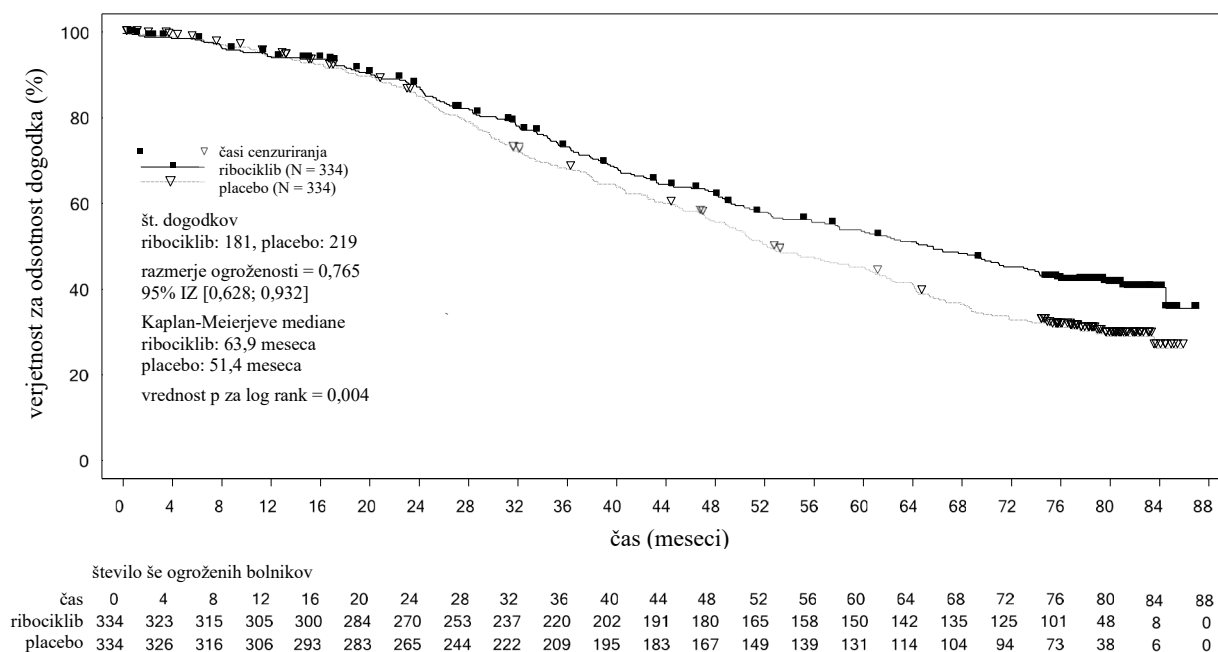
Končna analiza celokupnega preživetja

Rezultati končne analize celokupnega preživetja za celotno študijsko populacijo so prikazani v preglednici 11 in na sliki 3.

Preglednica 11 MONALEESA-2 – Rezultati za oceno učinkovitosti (celokupno preživetje, OS) (do presečnega datuma 10. junija 2021)

Celokupno preživetje, celotna študijska populacija	zdravilo Kisqali in letrozol N = 334	placebo in letrozol N = 334
število dogodkov – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
mediana celokupnega preživetja [mesece] (95-odstotni IZ)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,765 (0,628; 0,932)	
vrednost p ^b	0,004	
delež bolnikov brez dogodka glede na celokupno preživetje (%) (95-odstotni IZ)		
24 mesecev	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 mesecev	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 mesecev	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
IZ = interval zaupanja ^a razmerje ogroženosti na osnovi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih tveganj ^b vrednost p na osnovi enostranskega log-rank testa (p < 0,0219 za potrditev superiorne učinkovitosti). Stratifikacija je bila izvedena glede na prisotnost pljučnih in/ali jetrnih metastaz na osnovi podatkov, pridobljenih s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT-Interactive Response Technology).		

Slika 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja za celotno populacijo (do presečnega datuma 10. junija 2021)



Podatki za log-rank test in Coxov model sorazmernih tveganj so stratificirani glede na prisotnost jetrnih in/ali pljučnih metastaz na osnovi podatkov, pridobljenih z IRT.

Enostranska vrednost p je pridobljena na osnovi stratificiranega log-rank testa.

Študija CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Uporabo zdravila Kisqali so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji faze III pri zdravljenju premenopavzalnih in perimenopavzalnih žensk z napredujočim rakom dojke, ki je pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje HER2. Uporabo zdravila Kisqali v kombinaciji z nesteroidnim zaviralcem aromataze ali tamoksifenom ter goserelinom so primerjali z uporabo placeba v kombinaciji z nesteroidnim zaviralcem aromataze ali tamoksifenom ter goserelinom. Bolnice v študiji MONALEESA-7 pred tem niso prejemale hormonskega zdravljenja zaradi napredujočega raka dojke.

Skupno so randomizirali 672 bolnic v razmerju 1:1 tako, da so prejemale bodisi zdravilo Kisqali 600 mg skupaj z nesteroidnim zaviralcem aromataze ali tamoksifenom in goserelinom (n=335) ali placebo skupaj z nesteroidnim zaviralcem aromataze ali tamoksifenom in goserelinom (n=337), pri čemer so jih stratificirali: glede na prisotnost jetrnih in/ali pljučnih metastaz (z metastazami [n=344 (51,2 %)] oziroma brez metastaz [n=328 (48,8 %)]), glede na predhodno prejemanje kemoterapije zaradi napredovale bolezni (predhodna kemoterapija [n=120 (17,9 %)] oziroma brez predhodne kemoterapije [n=552 (82,1 %)] ter glede na zdravila v kombinaciji hormonskega zdravljenja (nesteroidni zaviralec aromataze in goserelin [n=493 (73,4 %)] oziroma tamoksifen in goserelin [n=179 (26,6 %)]). Demografske karakteristike in izhodiščne karakteristike bolezni so bile med obema študijskima skupinama uravnotežene in primerljive. Bolnice so zdravilo Kisqali prejemale peroralno v odmerku 600 mg na dan 21 zaporednih dni, čemur je sledilo 7 dni brez zdravljenja in sicer v kombinaciji z nesteroidnim zaviralcem aromataze (letrozol 2,5 mg ali anastrozol 1 mg) ali s tamoksifenom (20 mg) peroralno enkrat na dan 28 dni ter z goserelinom (3,6 mg) subkutano vsake 28 dni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. V času študije ali po napredovanju bolezni bolnicam ni bilo dovoljeno preiti iz skupine s placebom v skupino z zdravilom Kisqali, pa tudi zdravil v kombinaciji hormonskega zdravljenja v tem času niso smele zamenjati.

Mediana starost bolnic, ki so bile vključene v to študijo, je bila 44 let (od 25 do 58 let), 27,7 % bolnic je bilo starih manj kot 40 let. Večina vključenih bolnic je bila bele (57,7 %), azijske (29,5 %) ali črne rase (2,8 %) in skoraj vse bolnice (99,0 %) so imele izhodiščno oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Pred vključitvijo v študijo je izmed teh 672 bolnic 14 % prejemale kemoterapijo zaradi

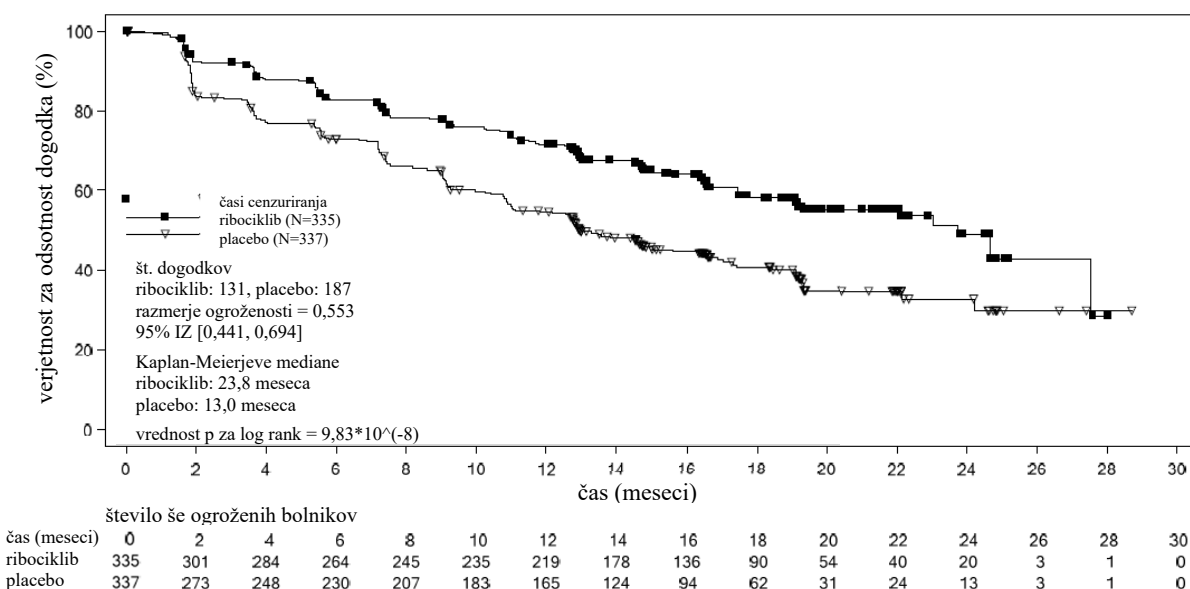
metastatske bolezni, 32,6 % bolnic je prejelo kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja in 18,0 % v okviru neoadjuvantnega zdravljenja. 39,6 % bolnic je predhodno prejelo hormonsko zdravljenje v okviru adjuvantnega zdravljenja in 0,7 % v okviru neoadjuvantnega zdravljenja. V študiji E2301 so pri 40,2 % bolnic na novo odkrili metastaze, 23,7 % jih je imelo bolezen samo v kosteh, 56,7 % pa jih je imelo visceralno bolezen.

Primarni cilj študije je bil dosežen ob primarni analizi, ki so jo izvedli po tem, ko so zabeležili 318 dogodkov za določanje preživetja brez napredovanja bolezni po kriterijih vrednotenja odziva pri solidnih tumorjih (RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v 1.1.) na osnovi ocene raziskovalca v celotni populaciji bolnic (pri vseh randomiziranih bolnicah). Primarne rezultate glede učinkovitosti so dopolnili tudi rezultati preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi slepe neodvisne radiološke ocene centralnih ocenjevalcev. V času primarne analize podatkov o preživetju brez napredovanja bolezni je mediano trajanje spremljanja znašalo 19,2 meseca.

V celotni študijski populaciji so rezultati za oceno učinkovitosti pokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Kisqali in nesteroidni zaviralec aromataze oziroma tamoksifen skupaj z goserelinom, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo in nesteroidni zaviralec aromataze oziroma tamoksifen skupaj z goserelinom (razmerje ogroženosti 0,553, 95-odstotni IZ: 0,441; 0,694, vrednost p za enostranski stratificirani log-rank test $9,83 \times 10^{-8}$) s klinično pomembnim učinkom zdravljenja. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 23,8 meseca (95-odstotni IZ: 19,2; zgornje meje ni mogoče oceniti) pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Kisqali in nesteroidni zaviralec aromataze oziroma tamoksifen skupaj z goserelinom, in 13,0 meseca (95-odstotni IZ: 11,0; 16,4) pri bolnicah, ki so prejemale placebo in nesteroidni zaviralec aromataze oziroma tamoksifen skupaj z goserelinom.

Porazdelitev verjetnosti preživetja brez napredovanja bolezni je prikazana s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja brez napredovanja bolezni na sliki 4.

Slika 4 MONALEESA-7 - Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri celotni populaciji na osnovi ocene raziskovalcev



Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi slepe neodvisne radiološke ocene centralnih ocenjevalcev pri podskupini, ki je obsegala približno 40 % naključno izbranih bolnic, so podprli primarne rezultate ocene učinkovitosti na osnovi ocene raziskovalca (razmerje ogroženosti 0,427; 95-odstotni IZ: 0,288; 0,633).

V času primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni so bili podatki za oceno celokupnega preživetja še nezreli (s številom primerov smrti 89 (13 %)) (razmerje ogroženosti 0,916 [95-odstotni IZ: 0,601; 1,396]).

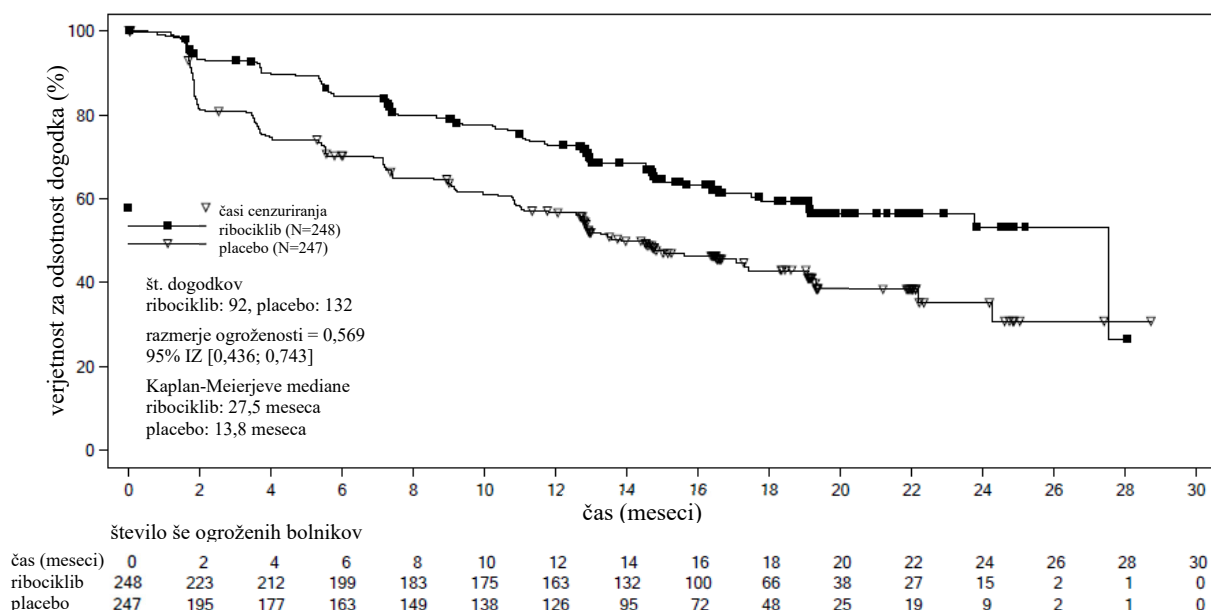
Delež celokupnega odziva (ORR-overall response rate) na osnovi ocene raziskovalca po kriterijih RECIST v1.1 je bil v skupini z zdravilom Kisqali večji (40,9 %; 95-odstotni IZ: 35,6; 46,2) kot v skupini s placebo (29,7 %; 95-odstotni IZ: 24,8; 34,6, $p=0,00098$). Dejanski delež klinične koristi (CBR-clinical benefit rate) je bil v skupini z zdravilom Kisqali večji (79,1 %; 95-odstotni IZ: 74,8; 83,5) kot v skupini s placebo (69,7 %; 95-odstotni IZ: 64,8; 74,6, $p=0,002$).

Kot kažejo rezultati analize vnaprej opredeljenih podskupin na podatkih 495 bolnic, ki so prejemale bodisi zdravilo Kisqali ali placebo v kombinaciji z nesteroidnim zaviralcem aromataze in goserelinom, je bila v podskupini z zdravilom Kisqali in nesteroidnim zaviralcem aromataze mediana preživetja brez napredovanja bolezni 27,5 meseca (95-odstotni IZ: 19,1; zgornje meje ni mogoče oceniti), v podskupini s placebo in nesteroidnim zaviralcem aromataze pa je bila 13,8 meseca (95-odstotni IZ: 12,6; 17,4) [razmerje ogroženosti: 0,569; 95-odstotni IZ: 0,436; 0,743]. Rezultati za oceno učinkovitosti so navedeni v preglednici 12, Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pa sta prikazani na sliki 5.

Preglednica 12 MONALEESA-7 - Rezultati za oceno učinkovitosti (preživetje brez napredovanja bolezni) pri bolnicah, ki so prejemale nesteroidni zaviralec aromataze

	zdravilo Kisqali + nesteroidni zaviralec aromataze + goserelin N=248	placebo + nesteroidni zaviralec aromataze + goserelin N=247
Preživetje brez napredovanja bolezni ^a		
mediana preživetja brez napredovanja bolezni [meseci] (95-odstotni IZ)	27,5 (19,1; NO)	13,8 (12,6; 17,4)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,569 (0,436; 0,743)	
IZ = interval zaupanja; N = število bolnic; NO = vrednosti ni mogoče oceniti		
^a preživetje brez napredovanja bolezni na osnovi radiološke ocene raziskovalcev		

Slika 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi ocene raziskovalca pri bolnicah, ki so prejemale nesteroidni zaviralec aromataze



Rezultati za oceno učinkovitosti glede deleža celokupnega odziva (ORR-overall response rate) in deleža klinične koristi (CBR-clinical benefit rate) na osnovi ocene raziskovalcev po kriterijih RECIST v1.1 so prikazani v preglednici 13.

Preglednica 13 MONALEESA-7 - Rezultati za oceno učinkovitosti (ORR, CBR) na osnovi ocene raziskovalcev pri bolnicah , ki so prejemale nesteroidni zaviralec aromataze

Analiza	zdravilo Kisqali + nesteroidni zaviralec aromataze + goserelin (%, 95-odstotni IZ)	placebo + nesteroidni zaviralec aromataze + goserelin (%, 95-odstotni IZ)
celotna populacija za analizo	N=248	N=247
delež celokupnega odziva (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
delež klinične koristi (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
bolnice z merljivo boleznijo	n=192	n=199
delež celokupnega odziva^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
delež klinične koristi^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: delež bolnic s popolnim + delnim odzivom		
^b CBR: delež bolnic s popolnim + delnim odzivom + (bolnic s stabilno boleznijo ali nepopolnim odzivom oziroma brez napredovanja bolezni najmanj 24 tednov)		

Rezultati v podskupini z zdravilom Kisqali skupaj z nesteroidnim zaviralcem aromataze so bili enotni po vseh posameznih podskupinah bolnic, ki so bile oblikovane glede na starost, raso, predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno kemoterapijo ali hormonsko zdravljenje ter glede na razširjenost bolezni v jetrih in/ali pljučih oziroma metastatsko bolezen, ki je omejena samo na kosti.

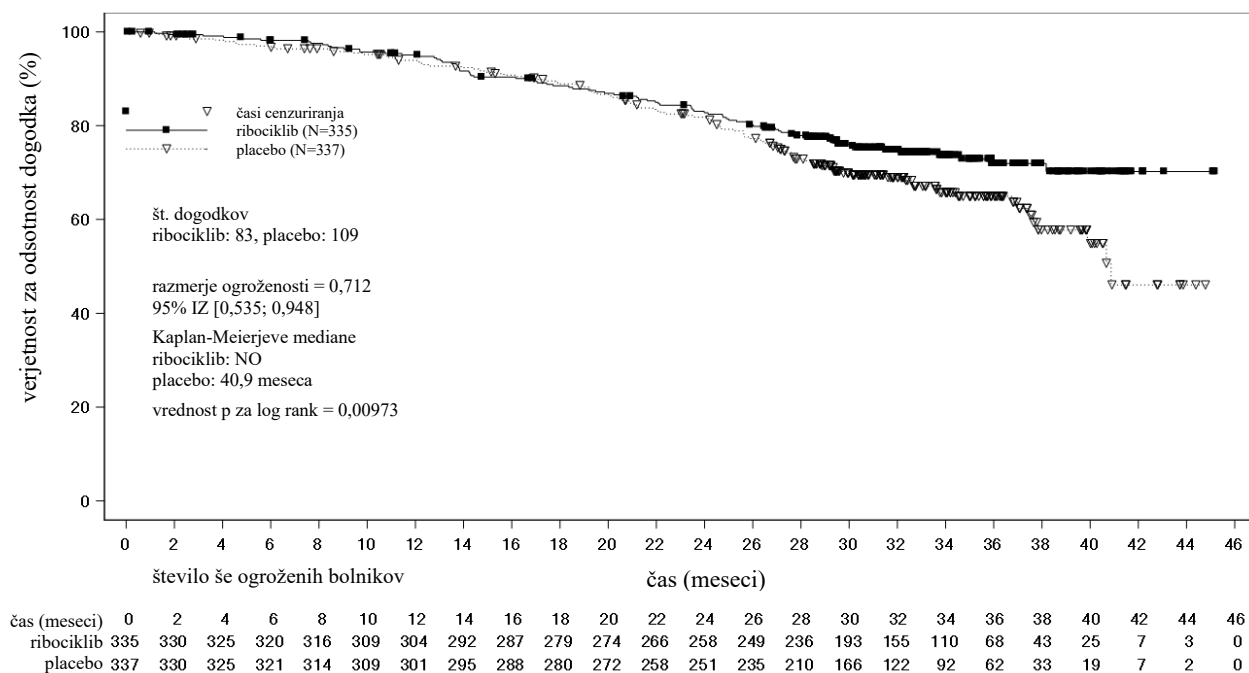
Z bolj zreliimi podatki (zbranimi do presečnega datuma 30. novembra 2018) dopolnjen prikaz celokupnega preživetja je podan v preglednici 14 in na slikah 6 in 7.

Pri drugi analizi celokupnega preživetja je bil dosežen ključni sekundarni cilj študije z rezultati, ki so pokazali statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja.

Preglednica 14 MONALEESA-7 – Rezultati za oceno učinkovitosti (celokupno preživetje, OS)

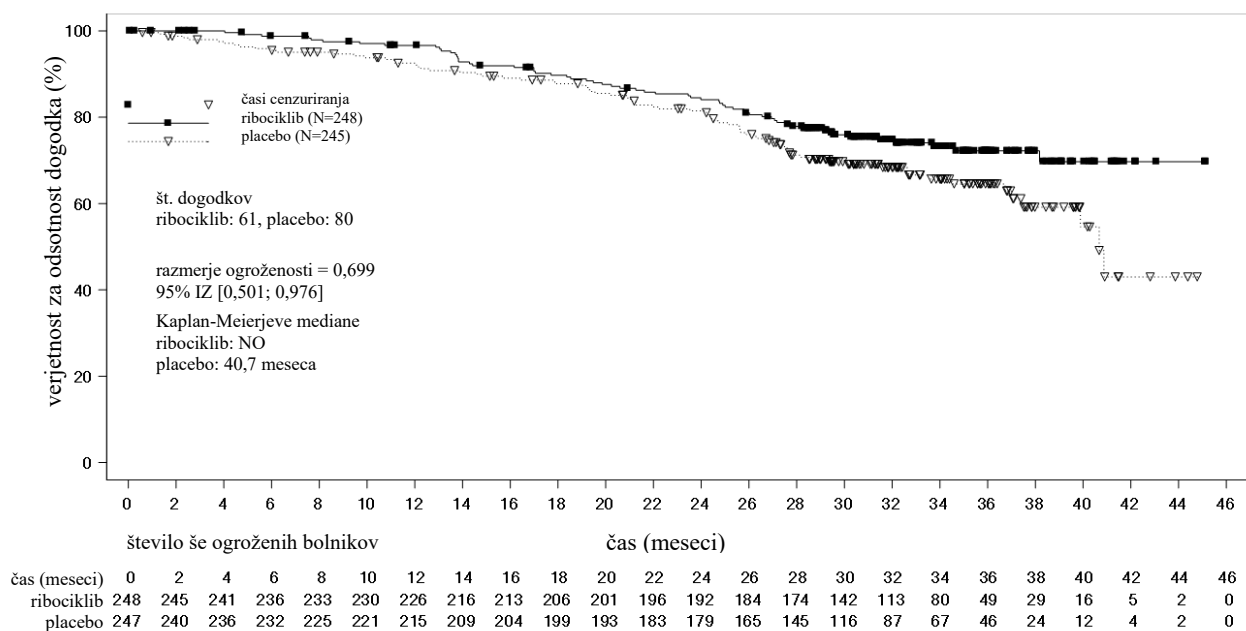
	Dopolnjena analiza	
Celokupno preživetje, celotna študijska populacija	zdravilo Kisqali 600 mg N=335	placebo N=337
število dogodkov – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
mediana celokupnega preživetja [mesece] (95-odstotni IZ)	NO (NO; NO)	40,9 (37,8; NO)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,712 (0,535; 0,948)	
vrednost p ^a	0,00973	
Celokupno preživetje, podskupina z nesteroidnim zaviralcem aromataze	zdravilo Kisqali 600 mg n=248	placebo n=247
število dogodkov – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
mediana celokupnega preživetja [mesece] (95-odstotni IZ)	NO (NO; NO)	40,7 (37,4; NO)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,699 (0,501; 0,976)	
IZ = interval zaupanja, NO = vrednosti ni mogoče oceniti, N = število bolnic		
^a vrednost p na osnovi enostranskega log-rank testa s stratifikacijo glede na prisotnost jetrnih in/ali pljučnih metastaz, predhodno prejemanje kemoterapije zaradi napredovale bolezni in glede na zdravilo v kombinaciji hormonskega zdravljenja na osnovi podatkov, pridobljenih s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT-Interactive Response Technology)		

Slika 6 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierjeva krivulja zaključne analize celokupnega preživetja (do presečnega datuma 30. novembra 2018)



Podatki za log-rank test in Coxov model so stratificirani glede na prisotnost jetrnih in/ali pljučnih metastaz, predhodno prejemanje kemoterapije zaradi napredovale bolezni in glede na zdravilo v kombinaciji hormonskega zdravljenja na osnovi podatkov, pridobljenih z IRT.

Slika 7 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierjeva krivulja zaključne analize celokupnega preživetja pri bolnicah, ki so prejemale nesteroidni zaviralec aromataze (do presečnega datuma 30. novembra 2018)



Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela.

Poleg navedenega je bila pri bolnicah, ki so predhodno v študiji prejemale ribociclib, verjetnost za napredovanje bolezni na naslednji liniji zdravljenja ali za smrt (PFS2) manjša kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo, z razmerjem ogroženosti 0,692 (95-odstotni IZ: 0,548; 0,875) v celotni študijski populaciji. V skupini s placebom je bila mediana vrednost PFS2 32,3 meseca (95-odstotni IZ: 27,6; 38,3), v skupini z ribociklibom pa mediana vrednost ni bila dosežena (95-odstotni IZ: 39,4; zgornje meje ni mogoče oceniti). Podobne rezultate so opažali v podskupini z nesteroidnim zaviralcem aromataze, z razmerjem ogroženosti 0,660 (95-odstotni IZ: 0,503; 0,868) in z mediano vrednostjo PFS2 32,3 meseca (95-odstotni IZ: 26,9; 38,3) v skupini s placebom, v primerjavi s skupino z ribociklibom, v kateri mediana vrednost ni bila dosežena (95-odstotni IZ: 39,4; zgornje meje ni mogoče oceniti).

Študija CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Uporabo zdravila Kisqali so ovrednotili v randomizirani (v razmerju 2:1), dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji faze III pri 726 postmenopavzalnih ženskah z napredovalim rakom dojk, ki je pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje HER2, če pred tem še niso prejemale ali so prejele le eno linijo hormonskega zdravljenja. Uporabo zdravila Kisqali v kombinaciji s fulvestrantom so primerjali s samostojno uporabo fulvestranta.

Mediana starost bolnic, ki so bile vključene v to študijo, je bila 63 let (od 31 do 89 let). 46,7 % bolnic je bilo starih 65 let ali več, kar vključuje 13,8 % bolnic, ki so bile stare 75 let ali več. Vključene bolnice so bile bele (85,3 %), azijske (8,7 %) ali črne rase (0,7 %) in skoraj vse bolnice (99,7 %) so imele oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. V študijo so bile vključene bolnice, ki so študijska zdravila prejemale kot zdravljenje prve ali druge linije (med njimi jih je 19,1 % imelo metastaze že ob odkritju bolezni). Pred vključitvijo v študijo je 42,7 % bolnic prejemale kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja in 13,1 % v okviru neoadjuvantnega zdravljenja, 58,5 % pa jih je prejemale hormonsko zdravljenje v okviru adjuvantnega zdravljenja in 1,4 % bolnic v okviru neoadjuvantnega zdravljenja. 21 % jih je prejemale predhodno hormonsko zdravljenje zaradi napredovelega raka dojk. V študiji F2301 je imelo 21,2 % bolnic bolezen samo v kosteh, 60,5 % pa jih je imelo visceralno bolezen.

Primarna analiza

Primarni cilj študije je bil dosežen ob primarni analizi, ki so jo izvedli po tem, ko so zabeležili 361 dogodkov za določanje preživetja brez napredovanja bolezni po kriterijih RECIST v1.1 na osnovi ocene raziskovalcev v celotni populaciji bolnikov (pri vseh randomiziranih bolnicah, presečni datum 3. november 2017). V času primarne analize podatkov o preživetju brez napredovanja bolezni je mediano trajanje spremljanja znašalo 20,4 meseca.

Primarni rezultati za oceno učinkovitosti so pokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo KISQALI in fulvestrant, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo in fulvestrant, v okviru celotne populacije za analizo (razmerje ogroženosti 0,593, 95-odstotni IZ: 0,480; 0,732, vrednost p za enostranski stratificirani log-rank test $4,1 \times 10^{-7}$), pri čemer je bilo ocenjeno 41-odstotno zmanjšanje relativnega tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v korist skupine z zdravilom KISQALI in fulvestrantom.

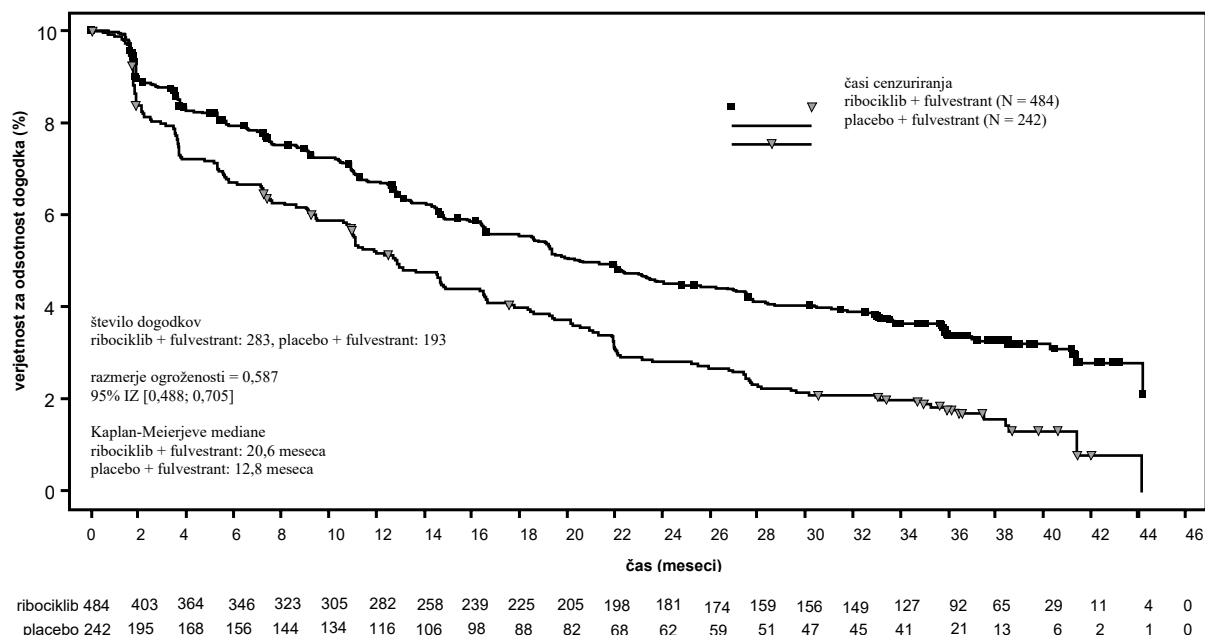
Primarne rezultate glede učinkovitosti so potrdili z rezultati centralnega nadzornega pregleda 40 % naključno izbranih posnetkov na osnovi slepe neodvisne radiološke ocene centralnih ocenjevalcev (razmerje ogroženosti 0,492; 95-odstotni IZ: 0,345; 0,703).

V času druge vmesne analize celokupnega preživetja so rezultate preživetja brez napredovanja bolezni dopolnili z opisnimi podatki. Dopolnjeni rezultati preživetja brez napredovanja bolezni za celotno populacijo in podskupine, oblikovane glede na predhodno hormonsko zdravljenje, so navedeni v preglednici 15, Kaplan-Meierjeva krivulja pa je prikazana na sliki 8.

Preglednica 15 MONALEESA-3 (F2301) - Dopolnjeni rezultati preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi ocene raziskovalcev (do presečnega datuma 3. junija 2019)

	zdravilo Kisqali + fulvestrant N=484	placebo + fulvestrant N=242
Preživetje brez napredovanja bolezni za celotno študijsko populacijo		
število dogodkov- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni [meseci] (95-odstotni IZ)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,587 (0,488; 0,705)	
Podskupina bolnic, zdravljenih v prvi liniji ^a	zdravilo Kisqali + fulvestrant n=237	placebo + fulvestrant n=128
število dogodkov- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni [meseci] (95-odstotni IZ)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,546 (0,415; 0,718)	
Podskupina bolnic, zdravljenih v drugi liniji ali z zgodnjo ponovitvijo bolezni ^b	zdravilo Kisqali + fulvestrant n=237	placebo + fulvestrant n=109
število dogodkov- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni [meseci] (95-odstotni IZ)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,571 (0,443; 0,737)	
IZ = interval zaupanja		
^a bolnice z novo odkritim napredovalim rakom dojke brez predhodnega hormonskega zdravljenja in bolnice s ponovitvijo bolezni po več kot 12 mesecih od zaključka adjuvantnega oziroma neoadjuvantnega hormonskega zdravljenja		
^b bolnice s ponovitvijo bolezni med adjuvatnim zdravljenjem ali v 12 mesecih po zaključku adjuvantnega oziroma neoadjuvantnega hormonskega zdravljenja in bolnice z napredovanjem bolezni po prejemu ene linije hormonskega zdravljenja zaradi napredovale bolezni		

Slika 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi ocene raziskovalcev (celotna populacija za analizo, full analysis set [FAS]) (do presečnega datuma 3. junija 2019)



Rezultati za oceno učinkovitosti glede deleža celokupnega odziva (ORR) in deleža klinične (CBR) koristi na osnovi ocene raziskovalcev po kriterijih RECIST v1.1 so prikazani v preglednici 16.

Preglednica 16 MONALEESA-3 - Rezultati za oceno učinkovitosti (ORR, CBR) na osnovi ocene raziskovalcev (do presečnega datuma 3. novembra 2017)

Analiza	zdravilo Kisqali + fulvestrant (%, 95-odstotni IZ)	placebo + fulvestrant (%, 95-odstotni IZ)
celotna populacija za analizo	N=484	N=242
delež celokupnega odziva (ORR) ^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
delež klinične koristi (CBR) ^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
bolniki z merljivo boleznijo	n=379	n=181
delež celokupnega odziva ^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
delež klinične koristi ^b	69,4 (64,8; 74,0),	59,7 (52,5; 66,8)

^a ORR: delež bolnikov s popolnim + delnim odzivom
^b CBR: delež bolnikov s popolnim + delnim odzivom + (bolnikov s stabilno boleznijo ali nepopolnim odzivom oziroma brez napredovanja bolezni najmanj 24 tednov)

Razmerja ogroženosti po posameznih vnaprej opredeljenih podskupinah bolnic, zdravljenih z zdravilom Kisqali in fulvestrantom, so pokazala enoten obseg koristi zdravljenja po različnih podskupinah, ki so bile oblikovane glede na starost, predhodno zdravljenje (za začetni stadij ali za napredovalo bolezen), predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno kemoterapijo ali hormonsko zdravljenje ter glede na razširjenost bolezni v jetrih in/ali pljučih oziroma metastatsko bolezen, ki je omejena samo na kosti.

Analiza celokupnega preživetja

Pri drugi analizi celokupnega preživetja je bil z dokazom statistično značilnega izboljšanja celokupnega preživetja dosežen sekundarni cilj študije.

Rezultati zaključne analize celokupnega preživetja za celotno študijsko populacijo in analize podatkov po podskupinah so prikazani v preglednici 17 in na sliki 9.

Preglednica 17 MONALEESA-3 (F2301) – Rezultati za oceno učinkovitosti (celokupno preživetje, OS) (do presečnega datuma 3. junija 2019)

	zdravilo Kisqali + fulvestrant	placebo + fulvestrant
Celotna študijska populacija	N=484	N=242
število dogodkov – n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
mediana celokupnega preživetja [meseci] (95-odstotni IZ)	NO (NO; NO)	40 (37; NO)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
vrednost p ^b	0,00455	
Podskupina bolnic, zdravljenih v prvi liniji	n=237	n=128
število dogodkov – n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Podskupina bolnic, zdravljenih v drugi liniji ali z zgodnjo ponovitvijo bolezni	n=237	n=109
število dogodkov – n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

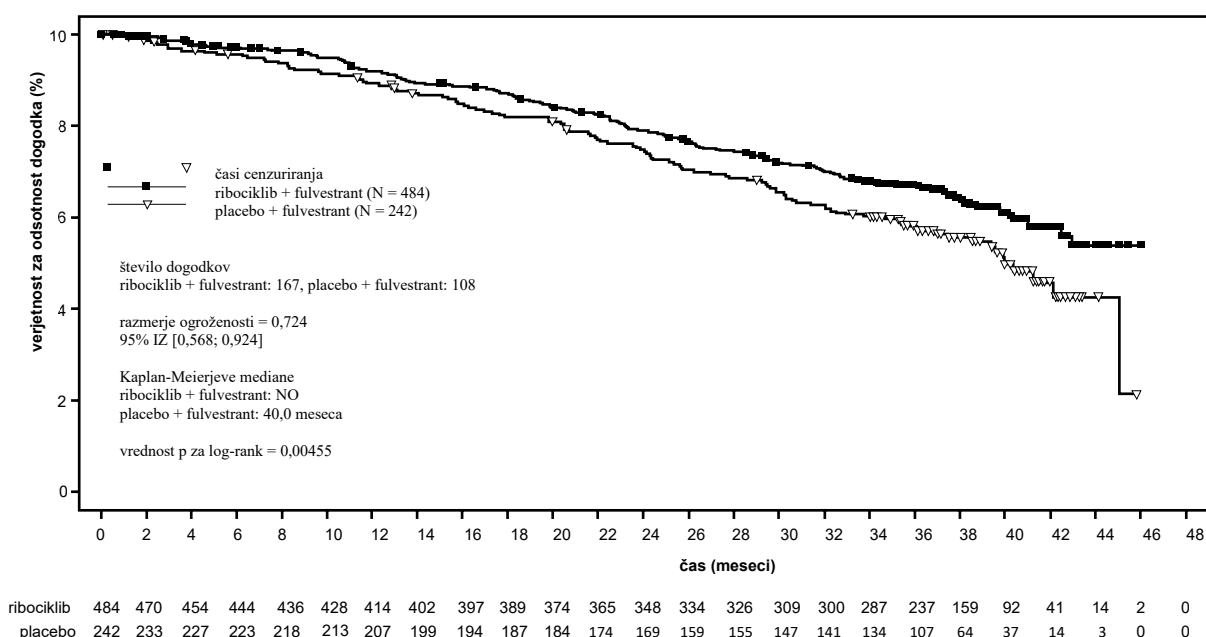
NO = vrednosti ni mogoče oceniti

^a razmerje ogroženosti na osnovi Coxovega modela sorazmernih tveganj s stratifikacijo glede na prisotnost pljučnih in/ali jetrnih metastaz in predhodno hormonsko zdravljenje.

^b vrednost p na osnovi enostranskega log-rank testa s stratifikacijo glede na prisotnost pljučnih in/ali jetrnih metastaz in predhodno hormonsko zdravljenje na osnovi podatkov, pridobljenih s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT-Interactive Response Technology). Vrednost p je enostranska in velja za primerjavo s prazno vrednostjo 0,01129, določeno s funkcijo Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) za nadzor napake 1. vrste (alpha-spending function) za celokupno stopnjo statistične značilnosti 0,025.

^c razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela sorazmernih tveganj

Slika 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (celotna populacija za analizo, full analysis set [FAS]) (do presečnega datuma 3. junija 2019)



Log-rank test in Coxov model sta stratificirana glede na prisotnost pljučnih in/ali jetrnih metastaz, predhodno prejetje kemoterapije zaradi napredovale bolezni in zdravilo v kombinaciji hormonskega zdravljenja po podatkih, pridobljenih s tehnologijo interaktivnega odzivnika (IRT)

V celotni študijski populaciji je bil pri bolnicah v skupini z zdravilom Kisqali čas do napredovanja bolezni ob uporabi naslednje linije zdravljenja ali do smrti (PFS2) daljši kot pri bolnicah v skupini s placebom (razmerje ogroženosti: 0,670 [95-odstotni IZ: 0,542; 0,830]). V skupini z zdravilom Kisqali je bila mediana vrednost PFS2 39,8 meseca (95-odstotni IZ: 32,5; vrednosti ni mogoče oceniti), v skupini s placebom pa 29,4 meseca (95-odstotni IZ: 24,1; 33,1).

Starejši bolniki

Izmed vseh bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kisqali v študijah MONALEESA-2 in MONALEESA-3, je bil delež bolnikov star 65 let ali več oziroma 75 let ali več reprezentativen (glejte poglavje 5.1). V celoti niso opazili razlik v varnosti in učinkovitosti zdravila Kisqali med temi bolniki in mlajšimi bolniki (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

V treh ključnih študijah (MONALEESA-2, MONALEESA-3 in MONALEESA-7) so z ribociklibom zdravili 510 (53,8 %) bolnikov z normalno ledvično funkcijo, 341 (36 %) bolnikov z blago okvaro ledvic in 97 (10,2 %) bolnikov z zmerno okvaro ledvic. Vključili niso nobenega bolnika s hudo okvaro ledvic. Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni so bili pri bolnikih, ki so imeli blago oziroma zmerno okvaro ledvic in so prejeli ribociklib v začetnem odmerku 600 mg, primerljiva kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Varnostni profil je bil večinoma enak v vseh kohortah glede na ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kisqali za vse podskupine pediatrične populacije z rakom dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko ribocikliba so raziskovali pri bolnikih z napredovalim rakom, ki so prejeli peroralne dnevne odmerke od 50 mg do 1200 mg. Zdravi preiskovanci so prejeli enkratne peroralne odmerke od 400 mg do 600 mg ali večkratne (8 dni) dnevne odmerke po 400 mg.

Absorpcija

Geometrično povprečje absolutne biološke uporabnosti ribocikliba po enkratnem peroralnem odmerku 600 mg je bilo pri zdravih preiskovancih 65,8 %.

Po peroralnem odmerjanju ribocikliba je bil za doseganje najvišje koncentracije $C_{\max}$ potreben čas ($T_{\max}$) od 1 ure do 4 ur. V okviru preizkušanih odmerkov (od 50 mg do 1200 mg) se je izpostavljenost ribociklibu ($C_{\max}$ in AUC) povečevala nekoliko bolj kot sorazmerno z velikostjo odmerka. Po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan je ribociklib večinoma dosegel stanje dinamičnega ravnovesja po 8 dneh in se kopičil z geometričnim povprečjem razmerja kopičenja 2,51 (od 0,97 do 6,40).

Vpliv hrane

Pri peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka 600 mg ribocikliba v obliki filmsko obloženih tablet skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob in visoko kalorično vrednostjo ni bilo razlik v hitrosti in obsegu absorpcije ribocikliba v primerjavi z zaužitjem zdravila na tešče.

Porazdelitev

In vitro se pri človeku ribociklib veže na beljakovine v plazmi v približno 70 % in sicer neodvisno od koncentracije (v okviru od 10 do 10 000 ng/ml). Ribociklib se je enakovredno porazdelil med eritrociti in plazmo s povprečnim *in vivo* razmerjem koncentracij v krvi in plazmi 1,04. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) 1090 l.

Biotransformacija

Rezultati *in vitro* in *in vivo* študij kažejo, da se pri ljudeh ribociklib izloča predvsem s presnovo v jetrih, predvsem z encimom CYP3A4. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 600 mg s [^{14}C] označenega ribocikliba ljudem so glavne presnovne poti ribocikliba vključevale oksidacijo (dealkilacijo, C in/ali N oksigenacijo in oksidacijo (-2H)) ter kombinacijo navedenih poti. Konjugacija presnovkov ribocikliba faze I (konjugacija faze II) je vključevala N-acetilacijo, sulfacijo, konjugacijo s cisteinom, glikozilacijo in glukuronidacijo. Ribociklib v plazmi je bil poglavitna spojina v krvnem obtoku, ki izhaja iz zdravila. Najpomembnejši presnovki v krvnem obtoku so bili M13 (CCI284, nastane z N-hidroksilacijo), M4 (LEQ803, nastane z N-demetilacijo) in M1 (sekundarni glukuronid). Klinično aktivnost ribocikliba (s farmakološkega in varnostnega vidika) pripisujejo predvsem matični učinkovini, medtem ko presnovki v krvnem obtoku zanemarljivo malo prispevajo h klinični aktivnosti.

Ribociklib se je obsežno presnavljal, tako da je nespremenjena učinkovina v blatu predstavljala le 17,3 %, v urinu pa le 12,1 % danega odmerka. V izločkih je bil v pomembni količini prisoten presnovek LEQ803, ki je v blatu predstavljal približno 13,9 %, v urinu pa 3,74 % danega odmerka. V blatu in urinu so v majhnih količinah ($\leq 2,78$ % danega odmerka) našli tudi več drugih metabolitov.

Izločanje

Pri bolnikih z napredovalim rakom je bilo v stanju dinamičnega ravnovesja pri dajanju odmerkov 600 mg geometrično povprečje efektivnega razpolovnega časa v plazmi (na osnovi razmerja kopičenja) 32,0 ure (s koeficientom variacije 63 %), geometrično povprečje navideznega očistka po peroralnem odmerjanju (CL/F) pa je bilo 25,5 l/h (s koeficientom variacije 66 %). Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da je pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke mogoče pričakovati nekoliko manjšo izpostavljenost ribociklibu kot pri bolnikih z napredovalim rakom dojke.

pri enakem odmerku. V študijah z zdravimi preiskovanci je bilo pri dajanju odmerkov 600 mg geometrično povprečje navideznega končnega razpolovnega časa ribocikliba v plazmi ($T_{1/2}$) od 29,7 do 54,7 ure, geometrično povprečje očistka ribocikliba (CL/F) pa od 39,9 do 77,5 l/uro.

Ribociklib in njegovi presnovki se izločajo večinoma z blatom, skozi ledvice se izloči le majhen del. Pri 6 zdravih moških preiskovancih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek s [^{14}C] označenega ribocikliba, se je 91,7 % celotnega danega radioaktivnega odmerka izločilo v 22 dneh, pri čemer je bila glavna pot izločanja z blatom (69,1 % odmerka), z urinom pa se je izločilo 22,6 % danega odmerka.

Linearnost/nelinearnost

V okviru odmerkov od 50 mg do 1200 mg se je tako pri odmerjanju enkratnih kot večkratnih odmerkov izpostavljenost ribociklibu (C_{max} in AUC) povečevala nekoliko bolj kot sorazmerno z velikostjo odmerka. Pomen te analize omejuje majhna velikost vzorcev v večini skupin s posameznimi odmerki, pri čemer večina podatkov pripada bolnikom v skupini z odmerkom 600 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Vpliv ledvične funkcije na farmakokinetiko ribocikliba so ocenjevali v študiji okvare ledvic, v katero je bilo vključenih 14 zdravih oseb z normalno ledvično funkcijo (z absolutno hitrostjo glomerulne filtracije [$aGFR$] ≥ 90 ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic ($aGFR$ 60 do < 90 ml/min), 6 oseb z zmerno okvaro ledvic ($aGFR$ 30 do < 60 ml/min), 7 oseb s hudo okvaro ledvic ($aGFR$ 15 do < 30 ml/min) in 3 osebe s končno ledvično odpovedjo (ESRD-end-stage renal disease) ($aGFR$ < 15 ml/min); vsi preiskovanci so prejeli enkratni odmerek ribocikliba, in sicer 400 mg.

Pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic je bila AUC_{inf} 1,6-krat, 1,9-krat oziroma 2,7-krat večja, C_{max} pa 1,8-krat, 1,8-krat oziroma 2,3-krat višja od izpostavljenosti pri osebah z normalno ledvično funkcijo. Ker so študije učinkovitosti in varnosti ribocikliba vključevale velik delež bolnikov z blago okvaro ledvic (glejte poglavje 5.1), so podatke oseb z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic iz študije okvare ledvic primerjali tudi z združenimi podatki oseb z normalno ledvično funkcijo in z blago okvaro ledvic. V primerjavi z združenimi podatki oseb z normalno ledvično funkcijo in z blago okvaro ledvic, je bila AUC_{inf} 1,6-krat oziroma 2,2-krat večja, C_{max} pa 1,5-krat oziroma 1,9-krat višja pri osebah z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic. Faktorja razlike za osebe s končno ledvično odpovedjo niso izračunali zaradi majhnega števila teh preiskovancev, rezultati pa kažejo podobno oziroma nekoliko večje povečanje izpostavljenosti ribociklibu v primerjavi z osebami s hudo okvaro ledvic.

Vpliv ledvične funkcije na farmakokinetiko ribocikliba so ocenjevali tudi pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki so bili vključeni v študije učinkovitosti in varnosti, v katerih so bolniki prejeli začetni odmerek 600 mg (glejte poglavje 5.1). V analizi farmakokinetičnih podatkov po podskupinah v študijah z bolniki z napredujočim ali metastatskim rakom dojke po peroralnem odmerjanju 600 mg ribocikliba kot enkratnega odmerka ali večkratnih odmerkov, so bile vrednosti AUC_{inf} in C_{max} ribocikliba pri bolnikih z blago ($n=57$) oziroma zmerno okvaro ledvic ($n=14$) primerljive z vrednostmi AUC_{inf} in C_{max} pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ($n=86$), kar lahko pomeni, da blaga oziroma zmerna okvara ledvic nimata klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu.

Okvara jeter

Na osnovi farmakokinetične študije pri osebah brez raka in z okvaro jeter, blaga okvara jeter ni vplivala na izpostavljenost ribociklibu (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno oziroma hudo okvaro jeter se je povprečna izpostavljenost ribociklibu povečala za manj kot 2-krat (pri zmerni okvari jeter je bilo razmerje geometričnih povprečij za C_{max} 1,44, za AUC_{inf} pa 1,28, pri hudi okvari jeter pa je bilo razmerje geometričnih povprečij za C_{max} 1,32, za AUC_{inf} pa 1,29) (glejte poglavje 4.2).

Rezultati populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala podatke 160 bolnikov z napredovalim ali metastatskim rakom dojke in normalno jetrno funkcijo ter 47 bolnikov z blago okvaro jeter, kažejo, da blaga okvara jeter ni vplivala na izpostavljenost ribociklibu, kar dodatno potrjuje rezultate posebne študije uporabe ribocikliba pri okvari jeter. Pri bolnikih z rakom dojke in zmerno ali hudo okvaro jeter uporabe ribocikliba niso proučevali.

Vpliv starosti, telesne mase, spola in rase na priпадnosti

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost, telesna masa in spol nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost ribociklibu in zaradi njih ni potrebno prilagajati odmerjanja. Podatkov o razlikah v farmakokinetiki zaradi rase pripadnosti je tako malo, da ni mogoče potegniti zaključkov.

In vitro podatki o interakcijah

Vpliv ribocikliba na encime citokroma P450

In vitro je ribociklib v klinično pomembnih koncentracijah reverzibilni zaviralec CYP1A2, CYP2E1 in CYP3A4/5 ter od časa odvisen zaviralec CYP3A4/5. Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ribociklib v klinično pomembnih koncentracijah ne kaže potenciala za zaviranje aktivnosti encimov CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6. Ribociklib prav tako ne kaže potenciala za od časa odvisno zaviranje encimov CYP1A2, CYP2C9 in CYP2D6.

Po podatkih *in vitro* raziskav ribociklib nima potenciala za induciranje encimov UGT ali CYP encimov CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 s posredovanjem receptorjev PXR. Zdravilo Kisqali torej verjetno ne vpliva na substrate navedenih encimov. *In vitro* podatki niso zadostni, da bi lahko izključili potencial ribocikliba za indukcijo encimov CYP2B6 s posredovanjem receptorjev CAR.

Vpliv prenašalcev na ribociklib

Ribociklib je substrat P-gp *in vitro*, vendar na osnovi podatkov o ravnotežju mas, zaviranje P-gp ali BCRP po vsej verjetnosti ne vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri terapevtskih odmerkih. Ribociklib *in vitro* ni substrat jetrnih privzemnih prenašalcev OATP1B1, OATP1B3 in OCT-1.

Vpliv ribocikliba na prenašalce

Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. *In vitro* ribociklib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral prenašalcev OAT1, OAT3 in MRP2.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Varnostna farmakologija

V *in vivo* študiji varnosti za srce so pri psih dokazali, da pri izpostavljenosti, ki bi jo pričakovali pri bolnikih po jemanju priporočenega odmerka 600 mg, prihaja do podaljšanja intervala QTc, ki je odvisno od odmerka in koncentracije. Pri večji izpostavljenosti (pri koncentraciji, ki je približno 5-krat višja od pričakovane klinične C_{max}) pa obstaja tudi možnost za indukcijo pojavljanja prezgodnjih ventrikularnih kontrakcij.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih (z razporedom 3 tedne zdravljenja in nato 1 teden odmora) v obdobju do 27 tednov pri podganah oziroma do 39 tednov pri psih kažejo, da je primarni tarčni organ toksičnega delovanja ribocikliba hepatobiliarni sistem (proliferativne spremembe, holestaza, konkrementi v žolčniku v obliki žolčnega peska in zgoščen žolč). Med tarčnimi organi, ki so bili v študijah ponavljajočih odmerkov povezani s farmakološkim delovanjem ribocikliba, so bili kostni mozeg (hipocelularnost), limfatični sistem (limfatična deplecija), črevesna sluznica (atrofija), koža (atrofija), kosti (zmanjšana tvorba kostnine), ledvice (sočasna degeneracija in regeneracija tubularnih epitelijskih celic) in testisi (atrofija). Poleg atrofičnih sprememb v testisih, ki so kazale trend reverzibilnosti, so tudi vse druge spremembe v celoti izzvenele v obdobju po 4 tednih

brez zdravljenja. V študijah toksičnosti je bila pri živalih izpostavljenost ribociklibu večinoma manjša ali enaka izpostavljenosti (na osnovi AUC), ki so jo izmerili pri bolnikih, ko so prejeli več odmerkov po 600 mg na dan.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja/plodnost

Ribociklib je bil pri podganah in kuncih fetotoksičen in teratogen v odmerkih, ki niso bili toksični za mater. Pri podganah so pri izpostavljenosti v prenatalnem obdobju opažali povečano incidenco postimplantacijske izgube in zmanjšano telesno maso ploda, pri kuncih pa je bil ribociklib teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile glede na vrednosti AUC manjše od izpostavljenosti pri ljudeh ali so dosegale največ 1,5-kratno vrednost izpostavljenosti pri ljudeh pri najvišjem priporočenem odmerjanju 600 mg na dan pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke.

Pri podganah so opažali zmanjšanje telesne mase ploda skupaj s skeletnimi spremembami, ki so verjetno prehodne in/ali povezane z nižjo plodovo telesno maso. Pri kuncih je prišlo do neželenih učinkov na embrionalni razvoj, kar se je pokazalo kot povečana pogostnost nepravilnosti pri plodu (malformacij in pojavljanja zunanjih, visceralnih in skeletnih razlik) in motenj rasti ploda (zmanjšana telesna masa ploda). Med temi nepravilnostmi so bile tudi zmanjšana velikost/število pljučnih režnjev, razvoj dodatne žile na aortnem loku, diafragmalna hernija, odsotnost pljučnega režnja ali (deloma) zraščeni pljučni režnji in manjša velikost/število pljučnih režnjev ali prisotnost dodatnega pljučnega režnja (30 oziroma 60 mg/kg), prisotnost dodatnega oziroma rudimentarnega trinajstega rebra, nepravilno oblikovana hioidna kost in zmanjšano število falang palca. Pri tem ni bilo znakov, da bi ribociklib lahko povzročil smrt zarodka ali ploda.

V študiji plodnosti pri samicah podgan ribociklib ni vplival na reproduktivno sposobnost, plodnost ali zgodnji embrionalni razvoj pri nobenem od odmerkov do 300 mg/kg/dan (kar verjetno pomeni izpostavljenost, ki je manjša ali enaka klinični izpostavljenosti pri bolnicah pri najvišjem priporočenem odmerjanju 600 mg na dan na osnovi AUC).

Ribocikliba niso ocenjevali v študijah plodnosti pri moških, vendar so v študijah toksičnosti pri podganah in psih poročali o atrofičnih spremembah na testisih pri izpostavljenosti, ki je bila manjša ali enaka izpostavljenosti pri ljudeh pri najvišjem priporočenem odmerjanju 600 mg na dan na osnovi AUC. Te učinke je mogoče povezati z neposrednim zaviranjem proliferacije zarodnih celic v testisih, ki povzroči atrofijo semenskih cevk.

Ribociklib in njegovi presnovki z lahkoto prehajajo v mleko doječih podgan. Koncentracija ribocikliba je v mleku višja kot v plazmi.

Genotoksičnost

V študijah genotoksičnosti v bakterijskih *in vitro* sistemih in v sesalskih *in vitro* in *in vivo* sistemih z metabolično aktivacijo ali brez nje niso našli dokazov za genotoksični potencial ribocikliba.

Karcinogeneza

Karcinogenost ribocikliba so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah.

Peroralno odmerjanje ribocikliba v obdobju 2 let je pri podganih samicah z odmerki ≥ 300 mg/kg/dan povzročilo povečano incidenco epitelijskih tumorjev endometrija ter glandularne in skvamozne hiperplazije v maternici/materničnem vratu, pri podganih samcih z odmerki 50 mg/kg/dan pa povečano incidenco folikularnega tumorja ščitnice. Pri podganih samicah in samcih, pri katerih so opažali neoplastične spremembe, je bila povprečna izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{0-24h}) pri samicah 1,2-krat večja, pri samcih pa 1,4-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli priporočen odmerek 600 mg na dan. Pri podganih samicah in samcih, pri katerih so opažali neoplastične spremembe, je bila povprečna izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{0-24h}) pri samicah 2,2-krat večja, pri samcih pa 2,5-krat večja kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 400 mg na dan.

Med drugimi proliferativnimi spremembami, ki niso bile neoplastične narave, sta bila povečan obseg jetrnih žariščnih sprememb (bazofilnih in svetloceličnih) in hiperplazija testikularnih intersticijskih (Leydigovih) celic pri podganjih samcih z odmerki ≥ 5 mg/kg/dan oziroma 50 mg/kg/dan.

Možen mehanizem razvoja sprememb, ki so jih ugotavljali na ščitnici pri samcih podgan, je za glodalce specifična indukcija mikrosomskih encimov v jetrih, za katero velja, da pri ljudeh ni relevantna. Delovanje na maternico/maternični vrat in na testikularne intersticijske (Leydigove) celice je povezano z dolgotrajno hipoprolaktinemijo zaradi zaviralnega delovanja na CDK4 in vpliva na funkcijo laktotropnih celic v hipofizi, kar povzroča spremembe v osi hipotalamus-hipofiza-spolne žleze.

Pri ljudeh bi morebitno povečanje razmerja med estrogenom in progesteronom, do katerega bi prišlo zaradi navedenega mehanizma, kompenzirali sočasno uporabljeni antiestrogeni z zaviranjem sinteze estrogena, saj je pri ljudeh uporaba zdravila Kisqali indicirana v kombinaciji z zdravili, ki znižujejo raven estrogena.

Glede na pomembne razlike v sintezi in funkciji prolaktina med glodalci in ljudmi ni pričakovati, da bi imel navedeni mehanizem delovanja lahko kakršnekoli posledice pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon tipa A
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
sojin lecitin (E322)
polivinilalkohol (delno hidroliziran)
smukec
titanov dioksid (E171)
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PCTFE (polivinilklorida/poliklorotrifluoroetilena) ali iz PA/alu/PVC (poliamida/aluminija/polivinilklorida) vsebujejo 14 ali 21 filmsko obloženih tablet.

Posamično pakiranje vsebuje 21, 42 ali 63 filmsko obloženih tablet, skupno pakiranje pa vsebuje 63 (3 pakiranja po 21), 126 (3 pakiranja po 42) ali 189 (3 pakiranja po 63) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1221/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 4. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. oktober 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.