

ANEKS I

CHRAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisqali 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 0,344 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem w dawce 500 mg.

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

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

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

Produkt Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.5). Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent wymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze.

Modyfikacje dawkowania

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

Tabela 1 Wytyczne dotyczące zalecaniej modyfikacji dawkowania

	Kisqali	
	Dawka	Liczba 200 mg tabletek
Dawka początkowa	600 mg/dobę	3
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg/dobę	2
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1
* Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki do wielkości poniżej 200 mg/dobę, leczenie należy trwale przerwać.		

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

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

Tabela 2 Modyfikacja dawki i postępowanie – Neutropenia

	Stopień 1. lub 2.* (ANC 1000/mm ³ - ≤DGN)	Stopień 3.* (ANC 500 - <1000/mm ³)	Stopień 3.* gorączka neutropeniczna**	Stopień 4.* (ANC <500/mm ³)
Neutropenia	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Wstrzymanie podawania produktu do powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania produktu Kisqali od takiej samej dawki. Jeżeli toksyczność w stopniu 3. nawraca: wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia ≤2., następnie wznowienie podawania produktu Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania produktu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania produktu Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania produktu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania produktu Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.
<p>* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych) ** Neutropenia stopnia 3. z jednorazowym wystąpieniem gorączki wyższej niż 38,3°C (lub powyżej 38°C przez ponad jedną godzinę i (lub) współwystępujące zakażenie) ANC = bezwzględna liczba neutrofilów; DGN = dolna granica normy</p>				

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

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

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

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali. Po rozpoczęciu leczenia EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku wydłużenia odstępu QTcF w okresie leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG.

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie – wydłużenie odstępu QT

<p>Zapisy EKG z QTcF >480 ms</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie produktu należy wstrzymać. 2. Jeżeli wydłużenie odstępu QTcF zmniejszy się do <481 ms, należy wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki. 3. Jeżeli odstęp QTcF ponownie wydłuży się do ≥ 481 ms, należy wstrzymać podawanie produktu do czasu, gdy QTcF zmniejszy się do <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie produktu Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki.
<p>Zapisy EKG z QTcF >500 ms</p>	<p>Jeżeli odstęp QTcF jest dłuższy niż 500 ms, należy wstrzymać podawanie produktu Kisqali do czasu, gdy QTcF wyniesie <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie produktu Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki.</p> <p>Jeżeli nastąpi wydłużenie QTcF do wielkości powyżej 500 ms lub zmiana o więcej niż 60 ms względem zapisu wyjściowego, w połączeniu z częstoskurczem typu <i>torsade de pointes</i> lub wielokształtnym częstoskurczem komorowym lub przedmiotowymi/podmiotowymi objawami poważnej arytmii, należy na stałe zaprzestać stosowania produktu Kisqali.</p>

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

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

Tabela 6 Modyfikacja dawki i postępowanie – Inne działania toksyczne*

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

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

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz rozważyć równoczesne stosowanie alternatywnych produktów leczniczych o mniejszym potencjale hamującym CYP3A4. Jeżeli stan pacjenta wymaga podania silnego inhibitora CYP3A4 równocześnie z rybocyklibem, dawkę produktu Kisqali należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa wynosi 200 mg. Nie badano produktu leczniczego Kisqali u pacjentów z rakiem piersi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona (mniej niż dwukrotnie) ekspozycja na rybocyklib i zaleca się podawanie produktu Kisqali w dawce początkowej 400 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest połamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

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

Neutropenia

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

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

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

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

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Produkt leczniczy Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy

rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

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

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

Należy unikać stosowania produktu Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.1). Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może zająć konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

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

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

Po zastosowaniu inhibitorów CDK4/6, w tym produktu leczniczego Kisqali zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. W 3 badaniach klinicznych III fazy (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] i MONALEESA-3 [F2301]) śródmiąższową chorobę płuc (o dowolnym stopniu nasilenia: 0,3%, w tym 0,1% przypadków w 3. stopniu nasilenia) zgłaszano w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali, przy braku przypadków w grupie otrzymującej placebo. Zapalenie płuc zgłaszano zarówno w grupie leczonej produktem Kisqali, jak i w grupie otrzymującej placebo (o dowolnym stopniu nasilenia: 0,4%, przy braku przypadków w 3. lub 4. stopniu nasilenia w obu grupach).

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

Należy monitorować stan pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc, do których może należeć niedotlenienie narządów lub tkanek, kaszel i duszności, a modyfikacje dawki należy przeprowadzić zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Jako inhibitor białek transportowych w nerkach, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz

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

Substraty CYP3A4

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Lecytyna sojowa

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zwiększać stężenie rybocyklibu w osoczu

Rybocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Dlatego produkty lecznicze, które mogą wpływać na aktywność enzymów CYP3A4 mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne rybocyklibu. Równoczesne podanie rytonawiru (w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą dawką 400 mg rybocyklibu zwiększało ekspozycję na rybocyklib (AUC_{inf}) i stężenie maksymalne (C_{max}) u osób zdrowych odpowiednio 3,2-krotnie i 1,7-krotnie, w porównaniu z pojedynczą dawką 400 mg rybocyklibu podaną w monoterapii. Wartości C_{max} i AUC_{last} dla LEQ803 (główny metabolit rybocyklibu odpowiadający za mniej niż 10% ekspozycji na produkt macierzysty) zmniejszyły się odpowiednio o 96% i 98%.

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

Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Kisqali i silnego inhibitora CYP3A4,

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

Symulacje farmakokinetyczne oparte na danych fizjologicznych wskazują, że przy dawce 600 mg rybocyklibu umiarkowane inhibitory CYP3A4 (erytromycyna) mogą zwiększać C_{max} i AUC rybocyklibu w stanie stacjonarnym odpowiednio 1,2-krotnie i 1,3-krotnie. U pacjentek, u których dawkę rybocyklibu zmniejszono do 400 mg raz na dobę, szacowano, że C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym zwiększyły się odpowiednio 1,4- i 2,1-krotnie. Przewidywano, że dawka 200 mg podawana raz na dobę spowoduje odpowiednio 1,7- i 2,8-krotne zwiększenie C_{max} i AUC. Dostosowanie dawki rybocyklibu nie jest wymagane w chwili rozpoczęcia leczenia łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Jednak zaleca się monitorowanie zdarzeń niepożądanych związanych z rybocyklibem.

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

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie rybocyklibu w osoczu

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

Nie badano wpływu umiarkowanego induktora CYP3A4 na ekspozycję na rybocyklib. Symulacje farmakokinetyczne oparte na danych fizjologicznych wskazują, że umiarkowany induktor CYP3A4 (efawirenz) może zmniejszać C_{max} i AUC rybocyklibu w stanie stacjonarnym odpowiednio o 51% i 70%. Jednoczesne stosowanie umiarkowanych induktorów CYP3A4 może zatem prowadzić do zmniejszonej ekspozycji i w konsekwencji do ryzyka zmniejszonej skuteczności, zwłaszcza u pacjentek leczonych rybocyklibem w dawce 400 mg lub 200 mg raz na dobę.

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

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

Jednoczesne podawanie midazolamu (substrat CYP3A4) z wielokrotnymi dawkami produktu Kisqali (400 mg) prowadziło do zwiększenia ekspozycji na midazolam o 280% (3,8-krotnie) u osób zdrowych w porównaniu z podawaniem samego midazolamu. Symulacje farmakokinetyczne oparte na danych fizjologicznych wskazują, że produkt Kisqali podawany w klinicznie istotnej dawce 600 mg może zwiększać AUC midazolamu 5,2-krotnie. W związku z tym, gdy rybocyklib jest podawany z innymi produktami leczniczymi, generalnie należy zapoznać się z ChPL produktu podawanego z rybocyklibem, aby sprawdzić zalecenia związane z równoczesnym podawaniem inhibitorów

CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku równoczesnego podawania produktu Kisqali i wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.4). Może zajść konieczność zmniejszenia dawki wrażliwego substratu CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym m.in. alfentanylu, cyklosporyny, ewerolimusu, fentanylu, syrolimusu i takrolimusu, ponieważ rybocyklib może zwiększać ich ekspozycję.

Należy unikać jednoczesnego podawania rybocyklibu w dawce 600 mg z następującymi substratami CYP3A4: alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, symwastatyna, sildenafil, midazolam, triazolam.

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

Substancje, które są substratami transporterów

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

Interakcje z pokarmem

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

Produkty lecznicze zwiększające pH żołądka

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

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a letrozolem

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

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a anastrozolem

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

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a fulwestrantem

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

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a tamoksyfenem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wskazują, że ekspozycja na

tamoksyfen zwiększyła się około 2-krotnie po jednoczesnym podaniu rybocyklibu i tamoksyfenu.

Interakcje typu lek-lek pomiędzy rybocyklibem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

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

Przewidywane interakcje

Antyarytmiczne produkty lecznicze i inne produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3./4. (zgłaszanymi z częstością odpowiednio $\geq 20\%$ i $\geq 2\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były odpowiednio zakażenia, neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, wymioty, zaparcie, łysienie i wysypka oraz zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, hipofosfatemia i wymioty.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 37,3% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego oraz trwale przerwanie leczenia zgłoszono u 7,0% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAI i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, zaawansowanego lub rozsianego raka piersi. Dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie produktem Kisqali w zestawie danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 21,7 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy.

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

Tabela 7 Działania niepożądane obserwowane w trzech badaniach klinicznych III fazy i po

wprowadzeniu produktu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia ¹	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia	Bardzo często
Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy, zawroty głowy	Bardzo często
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
Zaburzenia oka	
Nasilone łzawienie, suchość oka	Często
Zaburzenia serca	
Omdlenie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność, kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ² , niestrawność	Bardzo często
Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Hepatotoksyczność ³	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Łysienie, wysypka ⁴ , świąd	Bardzo często
Rumień, suchość skóry, bielactwo nabyte	Często
Toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN)*	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka	Bardzo często
Suchość jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ⁵	Bardzo często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	Często
¹ Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (<1%). ² Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha. ³ Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby (<1%), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek). ⁴ Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem. ⁵ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. * Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, dla których nie zawsze możliwe jest rzetelne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowego z ekspozycją na produkt leczniczy.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (73,7%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 58,6% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym w badaniach III fazy.

Wśród pacjentów, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2., 3. lub 4., mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 16 dni. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3. lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3.) wyniosła 12 dni w grupie pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 1,4% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach III fazy. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki.

W zależności od nasilenia, postępowanie z neutropenią obejmowało kontrolowanie wyników badań laboratoryjnych, wstrzymanie podawania leku i (lub) modyfikację dawki. Częstość przypadków zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,8%) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych III fazy zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 23,2% i 16,5%), przy czym więcej przypadków zdarzeń stopnia 3. lub 4. zgłoszono w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 11,4% i 5,4%). Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zwiększenie aktywności ALAT stopnia 3. lub 4. (9,7% w porównaniu z 1,5%) i AspAT stopnia 3. lub 4. (6,7% w porównaniu z 2,1%) zgłoszono w grupie przyjmującej odpowiednio produkt Kisqali i placebo. Równoczesne zwiększenie aktywności ALAT i AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej i przy braku zastoju żółci, wystąpiło u 6 pacjentów (4 pacjentów w badaniu A2301 [MONALEESA-2], u których wartości te powróciły do normy w ciągu 154 dni i u 2 pacjentów w badaniu F2301 [MONALEESA-3], u których wartości te powróciły do normy odpowiednio po 121 i 532 dniach, po odstawieniu produktu leczniczego Kisqali). Takich przypadków nie zgłaszano w badaniu E2301 (MONALEESA-7).

Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia i (lub) dostosowania dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 10,4% pacjentów z grupy przyjmującej produkt Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności ALAT (6,9%) i (lub) AspAT (6,1%). Leczenie produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę zakończono odpowiednio u 2,3% i 0,4% pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4).

W badaniach klinicznych III fazy odnotowano 83,2% (89/107) przypadków zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności ALAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 85 dni w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2 .) wyniosła 22 dni w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu E2301 (MONALEESA-7) obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen plus placebo niż w podgrupie stosującej NSAI plus placebo, sugerując, że to sam tamoksyfen wywierał efekt wydłużenia QTcF mogący przyczynić się do wartości QTcF obserwowanych w grupie stosującej produkt Kisqali plus tamoksyfen. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms

względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfen i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAI (patrz punkt 5.2). Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali plus tamoksyfen oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali plus NSAI. Produkt leczniczy Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych III fazy przynajmniej jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT (w tym wydłużenie odstępu QT potwierdzone w EKG i omdlenie) wystąpiło u 8,4% pacjentów z grup leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem oraz u 3,2% pacjentów z grup leczonych placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Przegląd danych z zapisów EKG wykazał, że u 14 pacjentów (1,3%) wartość QTcF była większa niż 500 ms w stosunku do wyniku wyjściowego, a u 59 pacjentów (5,6%) odstępy QTcF były dłuższe od wyjściowych o ponad 60 ms. Nie zgłoszono przypadków częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Wstrzymanie leczenia/dostosowanie dawki zgłoszono u 2,3% pacjentów z grupy leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdlenia.

Analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 52 pacjentów (4,9%) i 11 pacjentów (1,4%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupach leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem i w grupach otrzymujących placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni niezależnie od stosowanego leczenia skojarzonego, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE42

Mechanizm działania

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

W warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszając proliferację linii komórkowych raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb.

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

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

Elektrofizjologia serca

Seryjne, potrójne zapisy EKG zbierano po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym, aby ocenić wpływ rybocyklibu na odstęp QTc u pacjentów z zaawansowanym rakiem. Analiza właściwości farmakokinetycznych-farmakodynamicznych objęła łącznie 997 pacjentów leczonych rybocyklibem w dawkach od 50 do 1 200 mg. Wyniki analizy sugerowały, że rybocyklib powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc. Oszacowana średnia zmiana QTcF względem wartości wyjściowej po zastosowaniu produktu Kisqali w dawce 600 mg w skojarzeniu z NSAI lub fulwestrantem wyniosła odpowiednio 22,0 ms (90% CI: 20,56; 23,44) i 23,7 ms (90% CI: 22,31; 25,08) przy średniej geometrycznej C_{max} w stanie stacjonarnym w porównaniu do 34,7 ms (90% CI: 31,64; 37,78) w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

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

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

Mediana wieku pacjentek biorących udział w badaniu wyniosła 62 lata (zakres od 23 do 91 lat). 44,2% pacjentek było w wieku powyżej 65 lat, w tym 69 pacjentek było starszych niż 75 lat. Pacjentki biorące udział w badaniu należały do rasy białej (82,2%), żółtej (7,6%) i czarnej (2,5%). U wszystkich pacjentek stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 lub 1. W grupie otrzymującej produkt Kisqali 43,7% pacjentek otrzymało chemioterapię w schemacie neoadjuwantowym lub adjuwantowym, a u 52,4% pacjentek zastosowano leczenie hormonalne w schemacie neoadjuwantowym lub adjuwantowym przed rozpoczęciem udziału w badaniu. U 34,1% pacjentek chorobę rozpoznano *de novo*. U 20,7% pacjentek choroba zajęła tylko kości, a u 59% pacjentek choroba zajęła narządy trzewne. Pacjentki otrzymujące wcześniej leczenie (neo)adjuwantowe anastrozolem lub letrozolem musiały ukończyć to leczenie przynajmniej 12 miesięcy przed losowym przydziałem do grup badanych.

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

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

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

Bardziej aktualne dane dotyczące skuteczności (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.) przedstawiono w Tabelach 8 i 9.

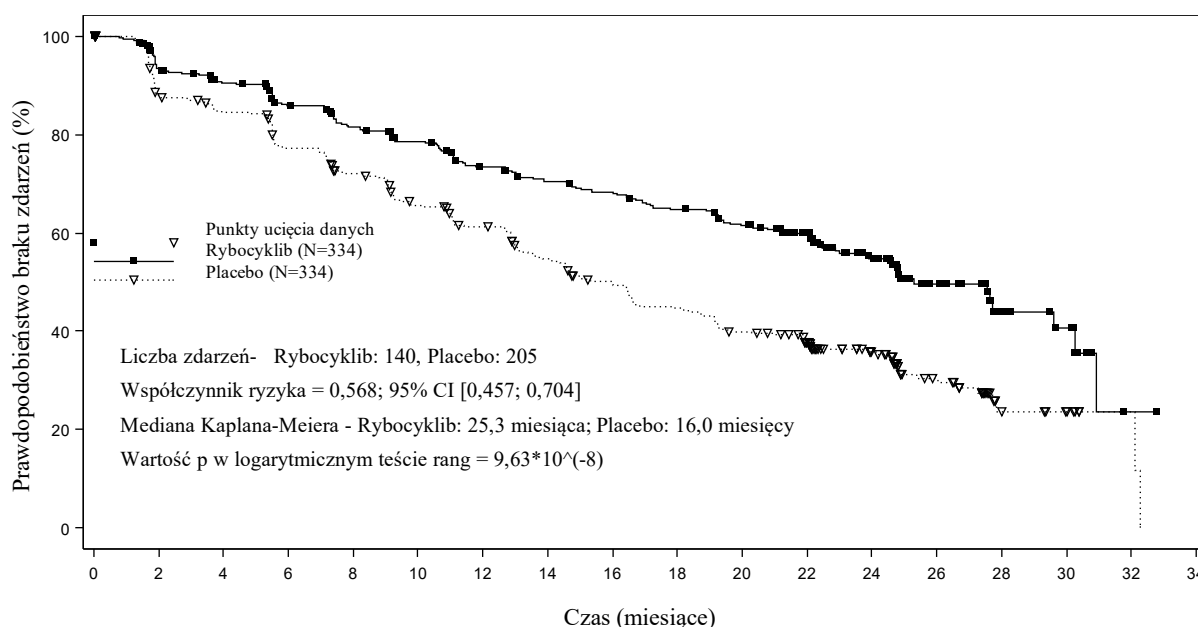
Mediana PFS wyniosła 25,3 miesiąca (95% CI: 23,0; 30,3) u pacjentek leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem i 16,0 miesiące (95% CI: 13,4; 18,2) u pacjentek z grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z letrozolem. 54,7% pacjentek przyjmujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem zostało ocenionych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

Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu całkowitym (*ang. overall survival, OS*) pomiędzy grupą leczoną produktem Kisqali w skojarzeniu z letrozolem a grupą leczoną placebo w skojarzeniu z letrozolem (HR 0,746 [95% CI: 0,517; 1,078]). Dane dotyczące OS nie są jeszcze opracowane.

Tabela 8 MONALEESA-2 - Wyniki dotyczące skuteczności (PFS) na podstawie oceny radiologicznej dokonanej przez badacza (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)

	Aktualizacja analizy (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)	
	Kisqali w skojarzeniu z letrozolem n=334	Placebo w skojarzeniu z letrozolem n=334
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,568 (0,457-0,704)	
Wartość p ^a	9,63×10 ⁻⁸	
CI=przedział ufności; n=liczba pacjentów; ^a wartość p obliczono w jednostronnym stratyfikowanym logarytmicznym teście rang.		

Rycina 1 MONALEESA-2 - Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS na podstawie oceny badacza –punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)



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

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

W Tabeli 9 przedstawiono uaktualnione wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie i odsetka

korzyści klinicznych.

Tabela 9 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MONALEESA-2 (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza (punkt odcięcia 2 stycznia 2017 r.)

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

Badanie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

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

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

Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 44 lata (zakres 25-58), a 27,7% pacjentek było w wieku poniżej 40 lat. Większość włączonych pacjentek była rasy kaukaskiej (57,7%), żółtej (29,5%) lub czarnej (2,8%) i u niemal wszystkich pacjentek (99,0%) wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu 14% z tych 672 pacjentek otrzymywało wcześniej chemioterapię z powodu choroby rozsianej, 32,6% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu adjuwantowym, a 18% pacjentek otrzymywało chemioterapię

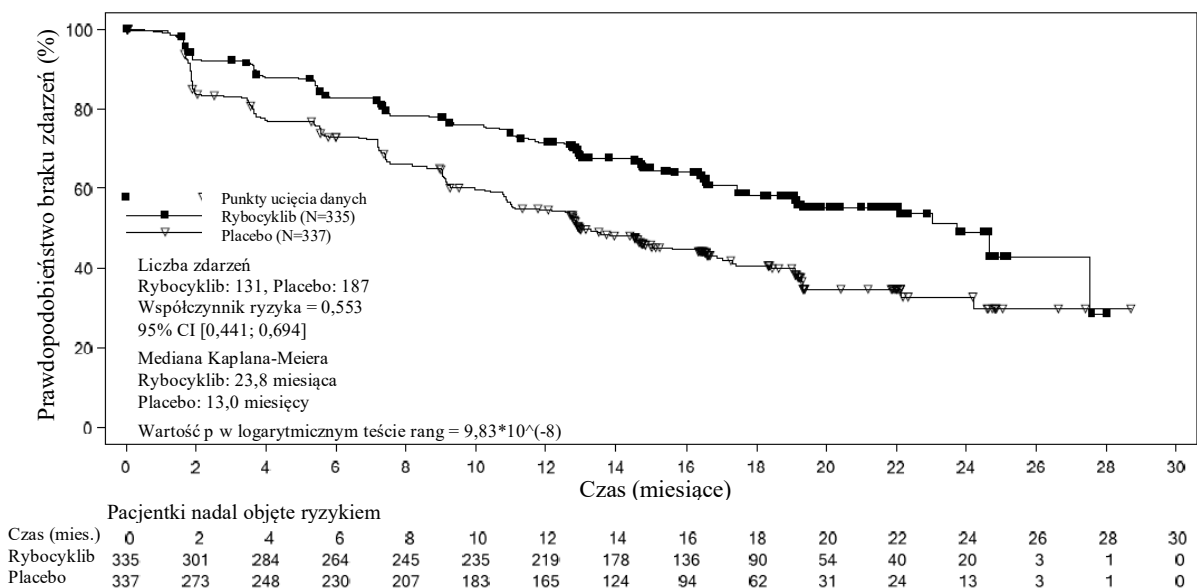
w leczeniu neoadjuwantowym; 39,6% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną w leczeniu adjuwantowym, a 0,7% w leczeniu neoadjuwantowym. W badaniu E2301 u 40,2% pacjentek występowała choroba rozsiana *de novo*, u 23,7% występowała choroba ograniczona do kości, a u 56,7% choroba z zajęciem narządów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

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

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

Rozkład PFS został podsumowany za pomocą krzywej Kaplana-Meiera dla PFS na Rycinie 2.

Rycina 2 MONALEESA-7 – wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w całej populacji na podstawie oceny badacza



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

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

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) według oceny badacza w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1. był większy w grupie otrzymującej produkt Kisqali (40,9%; 95% CI: 35,6; 46,2) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (29,7%; 95% CI: 24,8; 34,6, p=0,00098).

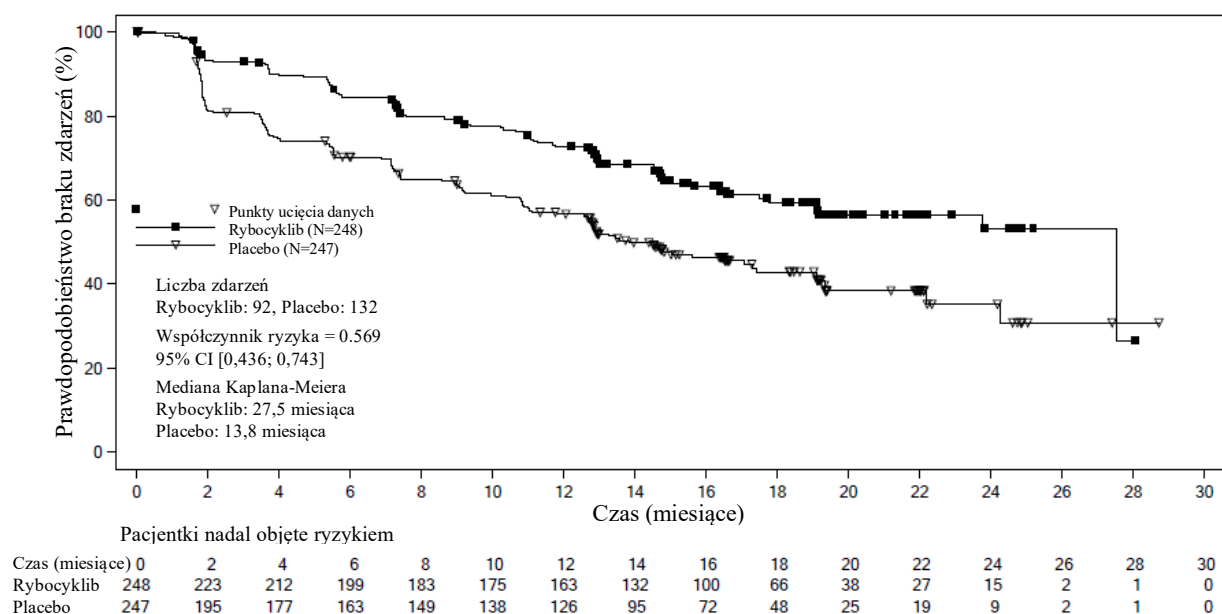
Obserwowany odsetek korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR) był większy w grupie otrzymującej produkt Kisqali (79,1%; 95% CI: 74,8;83,5) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (69,7%; 95% CI: 64,8;74,6, p=0,002).

W analizie predefiniowanej podgrupy obejmującej 495 pacjentek, które otrzymywały produkt Kisqali lub placebo w skojarzeniu z NSAI plus gosereliną, mediana PFS wyniosła 27,5 miesiąca (95% CI: 19,1; NE) w podgrupie otrzymującej produkt Kisqali plus NSAI i 13,8 miesiąca (95% CI: 12,6; 17,4) w podgrupie otrzymującej placebo plus NSAI [HR: 0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Wyniki dotyczące skuteczności zostały podsumowane w Tabeli 10, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Rycinie 3.

Tabela 10 MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (PFS) u pacjentek, które otrzymywały NSAI

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

Rycina 3 MONALEESA-7 – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza, u pacjentek, które otrzymywały NSAI



Wyniki dotyczące skuteczności dla całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i odsetka korzyści klinicznej (CBR) na podstawie oceny badacza dokonanej w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1 zostały przedstawione w Tabeli 11.

Tabela 11 MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza u pacjentek, które otrzymały NSAI

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

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

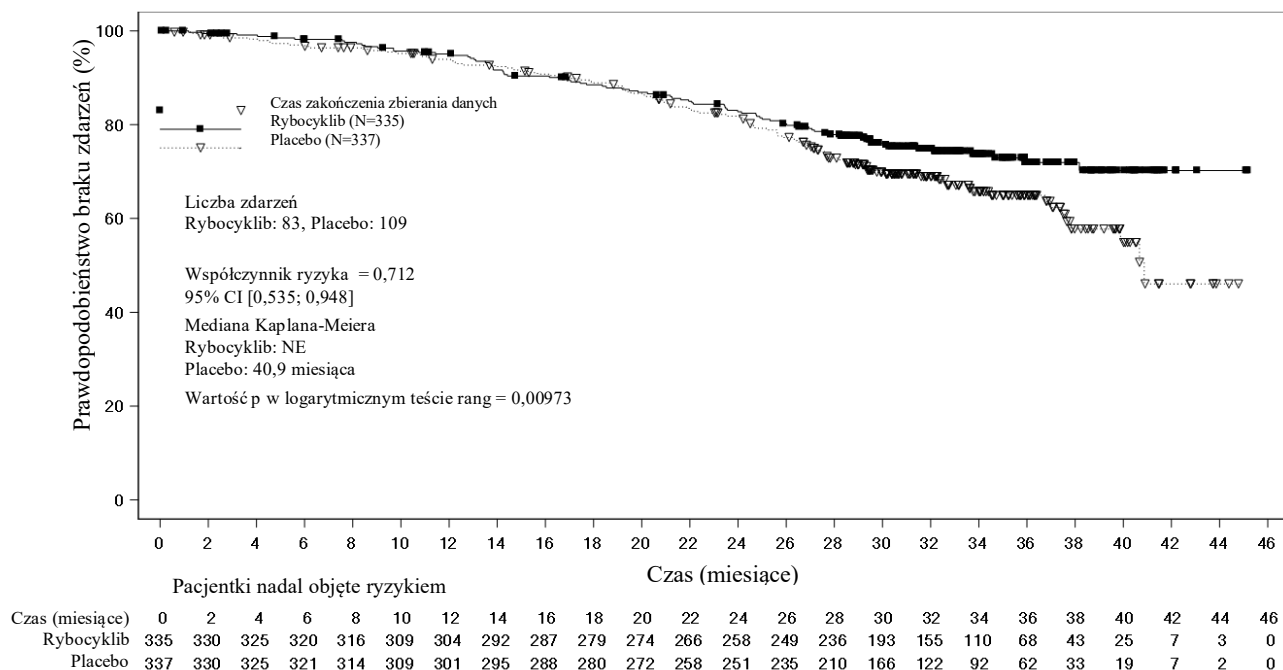
W Tabeli 12 oraz na Rycinach 4 i 5 przedstawiono nowszą aktualizację danych dotyczących przeżycia całkowitego (data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.).

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

Tabela 12 MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (OS)

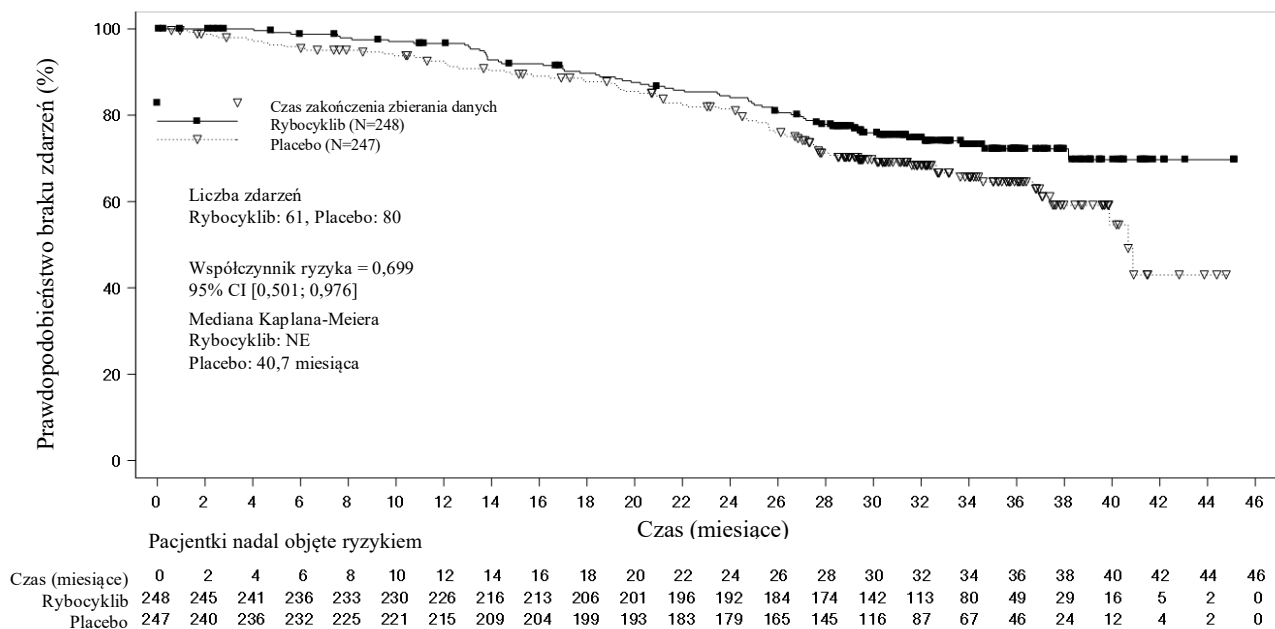
	Analiza zaktualizowana (Data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.)	
Przeżycie całkowite, cała populacja badania	Rybocyklib 600 mg N=335	Placebo N=337
Liczba zdarzeń – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
Wartość p ^a	0,00973	
Przeżycie całkowite, podgrupa NSAI	Rybocyklib 600 mg n=248	Placebo n=247
Liczba zdarzeń – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI=przedział ufności, NE=niemożliwe do oszacowania, N=liczba pacjentek;		
^a wartość p obliczano w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją uwzględniającą przerzuty do płuc i (lub) wątroby, wcześniejszą chemioterapię z powodu choroby zaawansowanej oraz lek hormonalny wg IRT (interaktywnego systemu odpowiedzi)		

Rycina 4 MONALEESA-7: Wykres Kaplana Meiera przedstawiający ostateczną analizę OS (data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.)



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

Rycina 5 MONALEESA-7: Wykres Kaplana Meiera przedstawiający ostateczną analizę OS, u pacjentek otrzymujących NSAI (data zakończenia zbierania danych: 30 listopada 2018 r.)



Współczynnik ryzyka został obliczone na podstawie niestratyfikowanego modelu Coxa.

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

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

Badanie CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

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

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

Analiza pierwotna

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

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

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

Dokonano opisowej aktualizacji PFS w chwili przeprowadzania drugiej etapowej analizy OS, a zaktualizowane wyniki PFS w całej populacji badania i w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne zostały przedstawione w Tabeli 13 oraz na krzywej Kaplana-Meiera pokazanej na Rycinie 6.

Tabela 13 MONALEESA-3 (F2301) – Zaktualizowane wyniki dotyczące PFS na podstawie oceny badacza (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)

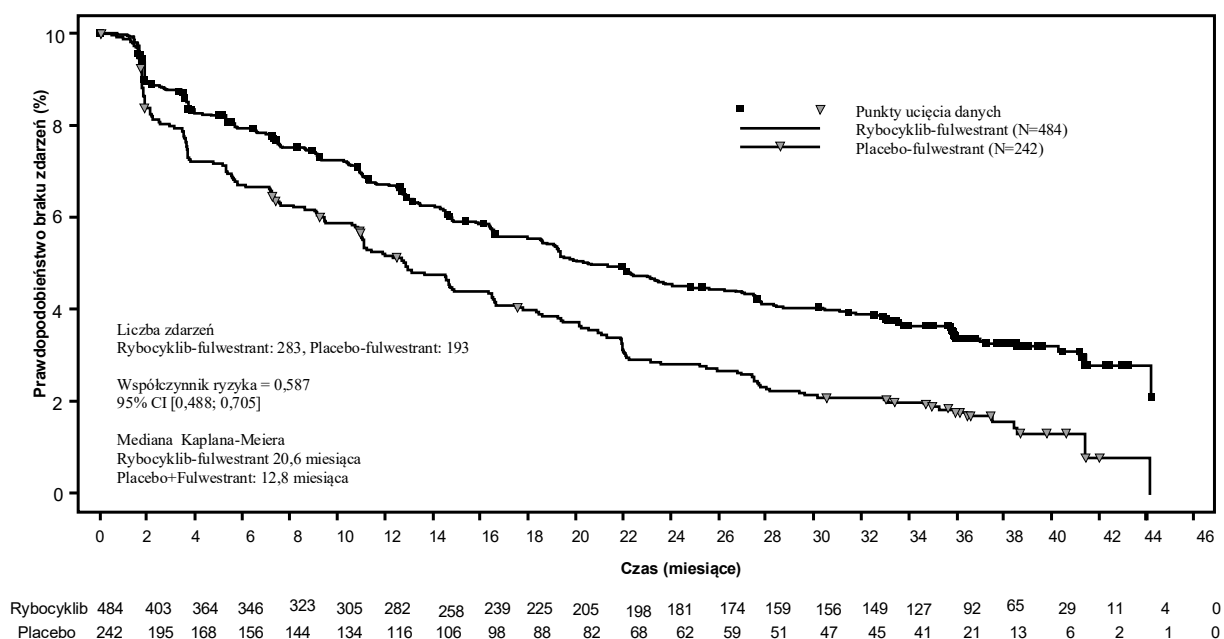
	Kisqali plus fulwestrant N=484	Placebo plus fulwestrant N=242
Przeżycie wolne od progresji choroby w całej populacji badania		
Liczba zdarzeń- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	20,6 (18,6 ; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Podgrupa z pierwszą linią leczenia^a		
	Kisqali plus fulwestrant n=237	Placebo plus fulwestrant n=128
Liczba zdarzeń- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Podgrupa z drugą linią leczenia lub z wczesnym nawrotem choroby^b		
	Kisqali plus fulwestrant n=237	Placebo plus fulwestrant n=109
Liczba zdarzeń- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,571 (0,443; 0,737)	

CI=przedział ufności

^a pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi *de novo* bez wcześniejszego leczenia hormonalnego oraz pacjentki, u których doszło do nawrotu choroby po 12 miesiącach od ukończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej.

^b pacjentki, u których doszło do nawrotu choroby podczas terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej oraz pacjentki z progresją choroby po jednej linii terapii hormonalnej z powodu choroby zaawansowanej.

Rycina 6 MONALEESA-3 (F2301) – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza (pełna analizowana grupa) (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)



Wyniki dotyczące skuteczności odnoszące się do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i odsetka korzyści klinicznej (CBR) na podstawie oceny badacza dokonanej w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1 zostały przedstawione w Tabeli 14.

Tabela 14 MONALEESA-3 – Wyniki dotyczące skuteczności (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza (data zakończenia zbierania danych: 03 listopada 2017 r.)

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

^aORR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową
^bCBR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową + (choroba stabilna lub odpowiedź niepełna/choroba niepostępująca przez ≥24 tygodnie)

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

Analiza OS

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

Wyniki wspomnianej końcowej analizy OS dla całej populacji badania oraz analiza podgrup zostały przedstawione w Tabeli 15 i na Rycinie 7.

Tabela 15 MONALEESA-3 (F2301) – Wyniki dotyczące skuteczności (OS) (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)

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

Podgrupa z drugą linią leczenia lub z wczesnym nawrotem choroby	n=237	n=109
Liczba zdarzeń - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

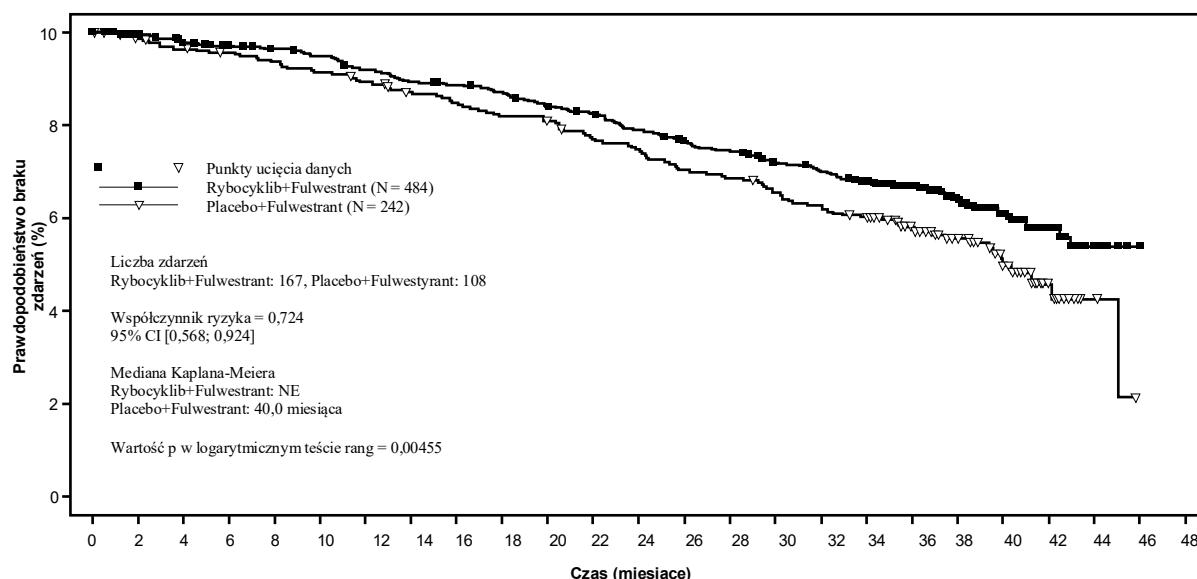
NE = Niemożliwe do oszacowania

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

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

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

Rycina 7 MONALEESA-3 (F2301) Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS (pełna analizowana grupa [FAS]) (data zakończenia zbierania danych: 03 czerwca 2019 r.)



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

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

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

Pacjentki w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W trzech badaniach rejestracyjnych (MONALEESA-2, MONALEESA-3 i MONALEESA-7) 510

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rybocyklibu nie jest znana.

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

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

Średnia geometryczna efektywnego okresu półtrwania w osoczu (na podstawie współczynnika kumulacji) wyniosła 32 godziny (63% CV), a średnia geometryczna klirensu pozornego po podaniu doustnym (CL/F) wyniosła 25,5 l/godzinę (66% CV) w stanie stacjonarnym dla dawki 600 mg u pacjentów z zaawansowanym rakiem. Średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) rybocyklibu wahała się od 29,7 do 54,7 godzin, a średnia geometryczna CL/F rybocyklibu wahała się od 39,9 do 77,5 l/godzinę dla dawki 600 mg w badaniach z udziałem osób zdrowych.

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Wpływ czynności nerek na farmakokinetykę rybocyklibu był także oceniany u pacjentów z nowotworem złośliwym włączonych do badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, w których pacjenci otrzymywali dawkę początkową 600 mg (patrz punkt 5.1). W analizie danych

farmakokinetycznych w podgrupach, uzyskanych w badaniach z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym po doustnym podaniu 600 mg rybocyklibu w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych, AUC_{inf} i C_{max} rybocyklibu u pacjentów z łagodnymi (n=57) lub umiarkowanymi (n=14) zaburzeniami czynności nerek były porównywalne z wartościami AUC_{inf} i C_{max} u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n=86), co wskazuje na brak klinicznie znaczącego wpływu łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na rybocyklib.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania właściwości farmakokinetycznych z udziałem osób bez choroby nowotworowej z zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na ekspozycję na rybocyklib (patrz punkt 4.2). Średnia ekspozycja na rybocyklib była mniej niż dwukrotnie zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi (iloraz średnich geometrycznych [GMR]): 1,44 dla C_{max} ; 1,28 dla AUC_{inf}) i ciężkimi (GMR: 1,32 dla C_{max} ; 1,29 dla AUC_{inf}) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

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

Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy

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

Dane dotyczące interakcji *in vitro*

Wpływ rybocyklibu na enzymy cytochromu P450

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

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

Wpływ transporterów na rybocyklib

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

Wpływ rybocyklibu na transportery

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo farmakologiczne

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję i płodność

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

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

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

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

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

Genotoksyczność

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

Rakotwórczość

Rakotwórczość rybocyklibu oceniano w 2-letnim badaniu na szczurach.

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

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

Działania na trzon/szyjkę macicy oraz na komórki śródmiąższowe jądra (komórki Leydiga) mogą być związane z długotrwałą hipoprolaktynią wtórną do zahamowania czynności komórek laktotrofowych w przysadce przez inhibitor CDK4, powodującą zmiany w osi podwzgórze-przysadka-gonady.

Potencjalne mechanizmy zmian obserwowanych w tarczycy u samców obejmują indukcję specyficznych dla gryzoni enzymów mikrosomalnych w wątrobie i (lub) rozregulowanie osi podwzgórze-przysadka-jądra-tarczyca, wtórną do przewlekłej hipoprolaktynmii związanej z właściwym celem działania inhibitora.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1221/001-012

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

22 sierpnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2021

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