

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kisqali 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ribociclibi succinas odpovídající ribociclibum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,344 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle šedofialová kulatá zaoblená tableta bez půlicí rýhy se zkosenými hranami (o průměru přibližně: 11,1 mm) s vyraženým "RIC" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Časný karcinom prsu

Přípravek Kisqali je indikován v kombinaci s inhibítozem aromatázy k adjuvantní léčbě pacientů s časným karcinodem prsu s pozitivitou hormonálních (HR) receptorů a negativitou receptorů 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER-2) s vysokým rizikem recidivy (kritéria pro výběr viz bod 5.1).

U pre- nebo perimenopauzálních žen, nebo u mužů, má být inhibitor aromatázy kombinován s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Karcinom prsu pokročilý nebo metastazující

Přípravek Kisqali je indikován k léčbě žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinodem prsu s pozitivitou HR a negativitou HER-2 v kombinaci s inhibítozem aromatázy nebo fulvestranem jako iniciální na hormonální léčbě založená terapie nebo u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu.

U pre- nebo perimenopauzálních žen má být hormonální léčba kombinována s agonistou LHRH.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Kisqali má být zahájena lékařem se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Testování positivity HR, negativity HER-2

Výběr pacientů pro léčbu přípravkem Kisqali na základě nádorové exprese HR a HER-2 má být posouzen pomocí *in vitro* diagnostického (IVD) zdravotnického prostředku s označením CE s

odpovídajícím zamýšleným účelem. Pokud IVD s označením CE není k dispozici, má být použit alternativní validovaný test.

Dávkování

Časný karcinom prsu

Doporučená dávka je 400 mg (dvě 200mg potahované tablety) ribociklibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následováno 7denní přestávkou, cyklus má tedy 28 dnů. U pacientů s časným karcinomem prsu má léčba přípravkem Kisqali trvat celkem 3 roky, nebo do recidivy onemocnění, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

Pokud se přípravek Kisqali užívá v kombinaci s inhibítorem aromatázy (AI), má být AI užíván perorálně jednou denně nepřetržitě celý 28denní cyklus (viz SmPC příslušného AI).

U pre- nebo perimenopauzálních žen, nebo u mužů, má být inhibitor aromatázy kombinován s agonistou LHRH.

Karcinom prsu pokročilý nebo metastazující

Doporučená dávka je 600 mg (3 potahované tablety o síle 200 mg) ribociklibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následováno 7denní přestávkou, cyklus má tedy celkem 28 dnů. U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu má léčba pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

Při použití přípravku Kisqali v kombinaci s AI se AI podává perorálně jednou denně celý 28denní cyklus bez přerušení (viz SmPC příslušného AI).

Při použití přípravku Kisqali v kombinaci s fulvestrantem se fulvestrant podává intramuskulárně ve dnech 1, 15 a 29 a poté jednou měsíčně (pro více informací viz SmPC fulvestrantu).

Léčba pre- a perimenopauzálních žen se schválenými kombinacemi přípravkem Kisqali má také zahrnovat agonistu LHRH v souladu s místní klinickou praxí.

Úprava dávkování

Z důvodu výskytu závažných nebo nepříjemných nežádoucích účinků může být nutné užívání přípravku Kisqali dočasně přerušit, snížit nebo ukončit. Pokud je nutné dávku snížit, doporučená úprava dávkování je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučená úprava dávkování

	Kisqali	
	Dávka	Počet 200mg tablet
Časný karcinom prsu		
Počáteční dávka	400 mg/den	2
Snížení dávky	200 mg*/den	1
Karcinom prsu pokročilý nebo metastazující		
Počáteční dávka	600 mg/den	3
První snížení dávky	400 mg/den	2
Druhé snížení dávky	200 mg*/den	1

* Pokud je vyžadováno další snížení dávky pod 200 mg/den, léčba má být trvale ukončena.

Na základě specifických nežádoucích účinků je v tabulkách 2, 3, 4, 5 a 6 shrnut přehled všech doporučení pro přerušení, snížení nebo ukončení užívání přípravku Kisqali. Na základě klinického rozhodnutí ošetřujícího lékaře může být vyžadována úprava dávky, rozvrh léčby se má řídit individuálním posouzením pacientky z hlediska přínosů/rizik (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby přípravkem KISQALI má být proveden kompletní krevní obraz. Po zahájení léčby má být v prvních 2 cyklech krevní obraz vyhodnocen každé 2 týdny, na začátku každého z následujících 4 cyklů a dále dle klinické potřeby.

Tabulka 2 Přehled a úprava dávkování – Neutropenie

	Stupeň 1 nebo 2* (ANC 1 000/mm ³ - ≤LLN)	Stupeň 3* (ANC 500 - <1 000/mm ³)	Stupeň 3* febrilní neutropenie**	Stupeň 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropenie	Není vyžadována úprava dávky.	Přerušete dávkování až do zotavení na stupeň ≤2. Následně pokračujte v původním dávkování přípravku KISQALI. Pokud se znovu objeví toxicita stupně 3: přerušete dávkování přípravku až do zotavení na stupeň ≤2, poté pokračujte v užívání přípravku KISQALI v dávce snížené o jednu úroveň.	Přerušete dávkování až do zotavení na stupeň ≤2. Pokračujte v užívání přípravku KISQALI v dávce snížené o jednu úroveň.	Přerušete dávkování až do zotavení na stupeň ≤2. Pokračujte v užívání přípravku KISQALI v dávce snížené o jednu úroveň.
<p>* Kritéria CTCAE Verze 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, kritéria pro nežádoucí účinky) ** Neutropenie 3. stupně spojena s horečkou >38,3 °C (nebo 38 °C a více trvající déle než 1 hodinu a/nebo s infekcí) ANC: Absolutní počet neutrofilů LLN: Dolní hranice normálního rozmezí</p>				

Před zahájením léčby přípravkem KISQALI mají být provedeny jaterní testy. Po zahájení léčby mají být jaterní funkce sledovány v prvních 2 cyklech každé 2 týdny, na začátku každého z následujících 4 cyklů a dále dle klinické potřeby. Pokud se objeví nežádoucí účinky stupně ≥2, doporučuje se častější sledování.

Tabulka 3 Přehled a úprava dávkování – Hepatobiliární toxicita

	Stupeň 1* (>ULN – 3 x ULN)	Stupeň 2* (>3 až 5 x ULN)	Stupeň 3* (>5 až 20 x ULN)	Stupeň 4* (>20 x ULN)
Zvýšené hladiny AST a/nebo ALT z výchozí hodnoty*, bez zvýšené hodnoty celkového bilirubinu nad 2 x ULN	Není vyžadována úprava dávky.	Výchozí hodnota stupně <2: Přerušete dávkování až do zotavení na úroveň ≤ výchozí hodnota, následně obnovte původní dávkování přípravku Kisqali. Pokud se znovu objeví nežádoucí účinek stupně 2, pokračujte v užívání přípravku Kisqali v dávce snížené o jednu úroveň. Výchozí hodnota stupně = 2: Není vyžadováno přerušování dávkování.	Přerušete dávkování přípravku Kisqali až do zotavení na úroveň ≤ výchozí hodnota, pak pokračujte v užívání přípravku Kisqali v dávce snížené o jednu úroveň. Pokud se znovu objeví nežádoucí účinek stupně 3, ukončete užívání přípravku Kisqali.	Vysadit přípravek Kisqali.
Zvýšené hladiny AST a/nebo ALT spolu se zvýšenou hodnotou celkového bilirubinu bez přítomnosti cholestázy	Ukončete užívání přípravku Kisqali, pokud se u pacientek objeví hladiny ALT a/nebo AST >3x ULN spolu s hodnotou celkového bilirubinu >2x ULN a to bez ohledu na výchozí hodnotu.			
* Kritéria CTCAE Verze 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, kritéria pro nežádoucí účinky) ** Výchozí hodnota = hodnota před začátkem léčby ULN: Horní hranice normálního rozmezí				

Před zahájením léčby přípravkem Kisqali má být u všech pacientů vyhodnoceno EKG.

Léčba přípravkem Kisqali má být zahájena pouze u pacientů s hodnotami intervalu QTcF nižšími než 450 ms. Po zahájení léčby má být EKG vyhodnoceno opakovaně zhruba 14. den prvního cyklu, dále dle klinické potřeby.

U pacientů s časným karcinomem prsu a u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu se v případě prodloužení intervalu QTcF během léčby doporučuje častější sledování pomocí EKG.

Tabulka 4 Přehled a úprava dávkování – prodloužení intervalu QT

Prodloužení intervalu QTcF*	Časný karcinom prsu	Karcinom prsu pokročilý nebo metastazující
>480 ms a ≤500 ms	Dávkování přípravku Kisqali má být přerušeno dokud se interval QTcF neupraví na hodnotu <481 ms.	
	Pokračujte v podávání přípravku ve stejné dávce.	Pokračujte v podávání přípravku v dávce snížené o jednu úroveň.
	Pokud se znovu objeví interval QTcF ≥481 ms, přerušete léčbu přípravkem Kisqali, dokud se interval QTcF neupraví na hodnotu <481 ms, pak pokračujte v podávání v dávce snížené o jednu úroveň.	
>500 ms	Přerušete užívání přípravku Kisqali, dokud se interval QTcF neupraví na hodnotu <481 ms, pak pokračujte v podávání v dávce snížené o jednu úroveň. Pokud se znovu objeví interval QTcF >500 ms, ukončete léčbu přípravkem Kisqali.	
Pokud je interval QTcF delší než 500 ms nebo vykazuje změnu o více než 60 ms od výchozí hodnoty v kombinaci s torsade de pointes nebo polymorfní komorovou tachykardií nebo známky/příznaky závažné arytmie, trvale ukončete léčbu přípravkem Kisqali.		
Poznámka: Pokud je při dávce 200 mg nutné další snížení dávky, má být léčba přípravkem Kisqali ukončena.		
*Interval QTcF = interval QT korigovaný podle Fridericiova vzorce.		

Tabulka 5 Přehled a úprava dávkování – ILD/pneumonitida

	Stupeň 1* (asymptomatické)	Stupeň 2* (symptomatické)	Stupeň 3 nebo 4* (závažné)
ILD/pneumonitida	Není vyžadována úprava dávky. Zahajte vhodnou léčbu a sledujte dle klinické potřeby.	Přerušete dávkování až do zotavení na úroveň ≤1, následně pokračujte v užívání přípravku Kisqali v dávce snížené o jednu úroveň.**.	Vysadit přípravek Kisqali.
* Kritéria CTCAE Verze 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, kritéria pro nežádoucí účinky) ** Při pokračování v užívání přípravku Kisqali má být provedeno individuální posouzení přínosů a rizik. ILD, interstitial lung disease = intersticiální plicní onemocnění			

Tabulka 6 Přehled a úprava dávkování – výskyt ostatních toxicit*

Výskyt ostatních toxicit	Stupeň 1 nebo 2**	Stupeň 3**	Stupeň 4**
	Není vyžadována úprava dávky. Zahajte vhodnou léčbu a sledujte dle klinické potřeby.	Přerušete dávkování až do zotavení na úroveň ≤ 1 , následně pokračujte v původním dávkování přípravku Kisqali. Pokud se znovu objeví toxicita stupně 3, pokračujte v užívání přípravku Kisqali v dávce snížené o jednu úroveň.	Vysadit přípravek Kisqali.
<p>* Bez neutropenie, hepatotoxicity, prodloužení intervalu QT a ILD/pneumonitidy. ** Kritéria CTCAE Verze 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, kritéria pro nežádoucí účinky)</p>			

Informace týkající se úpravy dávkování a dalších relevantních bezpečnostních informací v případě toxicity viz SmPC příslušného AI, fulvestrantu nebo agonisty LHRH.

Úprava dávkování při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A4 a přípravku Kisqali

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných inhibitorů CYP3A4 a je třeba zvážit jinou alternativní souběžně podávanou léčbu přípravky s menším potenciálem inhibice CYP3A4. Pokud pacientky musí souběžně užívat silné inhibitory CYP3A4 a ribociklib, má být dávka přípravku Kisqali snížena (viz bod 4.5).

U pacientek užívajících denně 600 mg ribociklibu a u kterých se nelze vyhnout zahájení současného podávání silného inhibitoru CYP3A4, má být dávka snížena na 400 mg.

U pacientek, užívajících denně 400 mg ribociklibu, a u kterých nelze vyloučit souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A4, má být dávka dále snížena na 200 mg jednou denně.

U pacientek, kterým byla denní dávka ribociklibu snížena na 200 mg, a u kterých nelze vyloučit souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A4, je třeba léčbu přípravkem Kisqali přerušit.

Vzhledem k rozdílné variabilitě nemusí být doporučené dávkování optimální pro každou pacientku, doporučuje se tedy pečlivé sledování možných příznaků toxicity. Pokud je užívání silného inhibitoru přerušeno, může být dávka přípravku Kisqali upravena na původní hodnotu po uplynutí alespoň 5 biologických poločasů silného inhibitoru CYP3A4 (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena počáteční dávka 200 mg. Přípravek Kisqali nebyl studován u pacientek s karcinomem prsu s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s časným karcinomem prsu s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávkování, u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) a s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) se může zvýšit expozice ribociklibu (méně než 2násobně), proto je doporučena počáteční dávka přípravku Kisqali 400 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kisqali u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší populace

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientek nad 65 let (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Kisqali se užívá perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.5). Pacienti mají být vyzváni, aby užívali svou dávku každý den přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno. Pokud pacient po užití dávky zvrací nebo dávku vynechá, další dávka se ten den již nemá užívat. Další předepsaná dávka se má užít v obvyklou dobu. Tablety se musí spolknout v celku, nesmějí se kousat, drtit nebo púlit. Nemají být užívány tablety zlomené, prasklé nebo jiným způsobem poškozené.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arašídý, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rozšířené viscerální onemocnění

Účinnost a bezpečnost ribociklibu nebyla u pacientek s rozšířeným viscerálním onemocněním studována.

Neutropenie

Podle závažnosti neutropenie může být nezbytné léčbu přípravkem Kisqali přerušit, snížit nebo ukončit, jak je uvedeno v tabulce 2 (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatobiliární toxicita

Před zahájením léčby přípravkem Kisqali mají být provedeny jaterní testy. Po zahájení léčby mají být jaterní funkce sledovány (viz body 4.2 a 4.8).

Podle závažnosti zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, může být nezbytné léčbu přípravkem Kisqali přerušit, snížit nebo ukončit, jak je uvedeno v tabulce 3 (viz body 4.2 a 4.8). Doporučení pro pacientky se zvýšenými hladinami AST/ALT stupně ≥ 3 na začátku léčby nebyla stanovena.

Prodloužení intervalu QT

Je třeba se vyhnout užívání přípravku Kisqali u pacientů s prodloužením intervalu QT v anamnéze nebo u pacientů, kterým hrozí významné riziko vzniku prodloužení intervalu QTc. To zahrnuje pacienty:

- se syndromem dlouhého intervalu QT;
- s nedostatečně kompenzovaným nebo závažným srdečním onemocněním, zahrnujícím nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní anginu pectoris a bradyarytmie;
- s abnormalitami elektrolytů.

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání přípravku Kisqali s léčivými přípravky, které prodlužují interval QTc a/nebo se silnými inhibitory CYP3A4, protože to může způsobit klinicky významné prodloužení intervalu QTcF (viz body 4.2, 4.5 a 5.1). Pokud se nelze vyhnout souběžnému užívání přípravku Kisqali se silnými inhibitory CYP3A4, je třeba upravit dávkování přípravku Kisqali, jak je popsáno v bodě 4.2.

Na základě zjištění ze studie E2301 (MONALEESA-7) se přípravek Kisqali nedoporučuje užívat v kombinaci s tamoxifenem (viz body 4.8 a 5.1).

Časný karcinom prsu

Ve studii O12301C (NATALEE) bylo u 19 (0,8 %) pacientů užívajících přípravek Kisqali plus AI pozorováno prodloužení intervalu QTcF >60 ms od výchozí hodnoty.

Před zahájením léčby je třeba vyhodnotit EKG. Léčba přípravkem Kisqali má být zahájena pouze u pacientů s hodnotami intervalu QTcF nižšími než 450 ms. EKG se má opakovat přibližně 14. den prvního cyklu a dále dle klinické indikace (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientek s časným karcinomem prsu má být před zahájením léčby, na začátku prvních 6 cyklů a dále dle klinické indikace provedeno vhodné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku, vápníku, fosforu a hořčíku). Jakákoli abnormalita má být upravena před zahájením léčby přípravkem Kisqali a během léčby přípravkem Kisqali.

Na základě pozorovaného prodloužení intervalu QT během léčby může být nutné léčbu přípravkem Kisqali přerušit, snížit dávku nebo léčbu ukončit, jak je popsáno v tabulce 4 (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Karcinom prsu pokročilý nebo metastazující

Ve studii E2301 (MONALEESA-7) bylo pozorováno prodloužení intervalu QTcF o >60 ms oproti výchozímu stavu u 14/87 (16,1 %) pacientek, kterým byl podán přípravek Kisqali a tamoxifen, a u 18/245 (7,3 %) pacientek, kterým byl podán přípravek Kisqali a nesteroidní inhibitor aromatázy (NSAI).

Před zahájením léčby přípravkem Kisqali má být vyhodnoceno EKG. Léčba přípravkem Kisqali má být zahájena pouze u pacientek s hodnotou intervalu QTcF nižší než 450 ms. EKG má být vyhodnoceno opakovaně zhruba 14. den prvního cyklu, dále dle klinické potřeby (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu mají být před zahájením léčby sledovány hodnoty elektrolytů v séru (zahrnující draslík, vápník, fosfor a hořčík), na začátku prvních 6 cyklů a dále dle klinické potřeby. Před zahájením léčby přípravkem Kisqali a během léčby přípravkem Kisqali mají být upraveny všechny abnormální hodnoty.

V závislosti na naměřených hodnotách prodloužení intervalu QT během léčby může být nezbytné léčbu přípravkem Kisqali přerušit, snížit nebo ukončit, jak je uvedeno v tabulce 4 (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Při léčbě přípravkem Kisqali byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o závažných kožních reakcích (např. progresivní rozsáhlá kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), má být přípravek Kisqali okamžitě vysazen.

Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida

U přípravku Kisqali bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida. U pacientů mají být sledovány příznaky svědčící o intersticiálním plicním onemocnění/pneumonitidě, které mohou zahrnovat hypoxii, kašel a dušnost, přičemž úprava dávky má být vedena v souladu s tabulkou 5 (viz bod 4.2).

Na základě závažnosti ILD/pneumonitidy, která může být fatální, může být vyžadováno přerušování užívání přípravku Kisqali, snížení dávky nebo trvalé ukončení léčby, jak je popsáno v tabulce 5 (viz bod 4.2).

Zvýšená hladina kreatininu v krvi

Ribociklib v krvi jakožto inhibitor renálních transportérů organických kationtů 2 (OCT2) a proteinu multilékové a toxinové extruze 1 (MATE1), které se podílejí na aktivní sekreci kreatininu z proximálních tubulů (viz bod 4.5), může způsobit zvýšenou hladinu kreatininu. V případě zvýšené hladiny kreatininu v krvi během léčby se doporučuje provést další vyšetření funkce ledvin, aby se vyloučila porucha funkce ledvin.

Substráty CYP3A4

Ribociklib je v dávce 600 mg silný inhibitor CYP3A4 a v dávce 400 mg je středně silný inhibitor CYP3A4. Ribociklib může interagovat s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, což může vést ke zvýšení sérových koncentrací substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5). Je nutná opatrnost v případě souběžného podávání spolu s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem a zároveň je doporučeno souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 konzultovat na základě SmPC jiného přípravku.

Porucha funkce ledvin

Předpokádá se, že doporučená počáteční dávka 200 mg u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin vede přibližně k o 45% nižší expozici ve srovnání se standardní počáteční dávkou 600 mg u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s normální funkcí ledvin. Účinnost při této počáteční dávce nebyla stanovena. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba postupovat opatrně a je třeba pečlivě sledovat příznaky toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby používaly účinnou metodu antikoncepce během užívání přípravku Kisqali a nejméně 21 dní po poslední dávce (viz bod 4.6).

Sójový lecithin

Přípravek Kisqali obsahuje sójový lecithin. Pacientky, které jsou hypersenzitivní na sóju nebo arašidy, nesmí užívat přípravek Kisqali (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace ribociklibu

Ribociklib se primárně metabolizuje prostřednictvím CYP3A4. Proto léčivé přípravky, které mohou ovlivnit aktivitu CYP3A4 enzymů, mohou změnit farmakokinetiku ribociklibu. Souběžné užívání silného inhibitoru CYP3A4 ritonaviru (100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů) spolu s jednou 400mg dávkou ribociklibu zvyšuje u zdravých jedinců expozici ribociklibu (AUC_{inf}) 3,2násobně a maximální koncentraci (C_{max}) 1,7násobně, ve srovnání s jednou 400mg dávkou ribociklibu podanou samostatně. C_{max} LEQ803 (hlavní metabolit ribociklibu zodpovědný za méně než 10% expozici původní látky) se snižuje o 96 % a AUC_{last} o 98 %. Na základě farmakokinetické simulace založené na fyziologii (PBPK) při současném podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) bylo odhadnuto, že se C_{max} ribociklibu (400 mg jednou denně) v ustáleném stavu může zvýšit 1,5násobně a AUC_{0-24h} 1,8násobně.

Je třeba se vyvarovat souběžnému užívání silných inhibitorů CYP3A4, např.: klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nefinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil a vorikonazol (viz bod 4.4). Pacientky mají být sledovány kvůli možným nežádoucím účinkům ribociklibu a má být zvážena alternativní konkomitantní léčba přípravky s menším potenciálem inhibice CYP3A4 (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání přípravku Kisqali spolu se silnými inhibitory CYP3A4, má být dávka přípravku Kisqali upravena, jak je popsáno v bodě 4.2. Nicméně nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se úpravy dávkování. Vzhledem k interindividuální variabilitě nemusí být doporučené dávkování optimální pro každou pacientku, doporučuje se tedy pečlivé sledování možných nežádoucích účinků souvisejících s ribociklibem. Pokud se objeví projevy toxicity ribociklibu, má být dávka přípravku Kisqali upravena nebo má být léčba přerušena až do odeznění příznaků (viz body 4.2 a 5.2). Pokud je užívání silného CYP3A4 inhibitoru ukončeno a uplynulo alespoň 5 biologických poločasů inhibitoru CYP3A4 (viz SmPC příslušného inhibitoru CYP3A4), má se pokračovat stejnou dávkou přípravku Kisqali jako v období před léčbou silným inhibitorem CYP3A4.

Na základě PBPK simulací je patrné, že při dávce 600 mg ribociklibu může středně silný inhibitor CYP3A4 (erythromycin) v ustáleném stavu zvýšit C_{max} ribociklibu 1,1násobně a AUC 1,1násobně. PBPK simulace naznačovaly, že středně silný inhibitor CYP3A4 může zvýšit C_{max} a AUC ribociklibu 400 mg v ustáleném stavu 1,1násobně, resp. 1,2násobně. Při dávce 200 mg ribociklibu jednou denně byl předpoklad, že se hodnota C_{max} v ustáleném stavu zvýší 1,3násobně a AUC 1,5násobně. Na počátku léčby není vyžadována žádná úprava dávkování ribociklibu pro slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A4. Je však doporučeno sledovat nežádoucí účinky ribociklibu.

Pacientky mají být poučeny, aby se vyhýbaly konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. Je známo, že výše uvedené potraviny inhibují enzymy cytochromu CYP3A4 a mohou tak zvýšit biologickou dostupnost ribociklibu.

Látky, které mohou snížit plazmatické koncentrace ribociklibu

Souběžné užívání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg denně po dobu 14 dnů) spolu s jednou 600mg dávkou ribociklibu snižuje u zdravých jedinců AUC_{inf} ribociklibu o 89 % a C_{max} o 81 %, ve srovnání s jednou 600mg dávkou ribociklibu podanou samostatně. C_{max} LEQ803 se zvyšuje 1,7násobně a AUC_{inf} se snižuje o 27 %. Souběžné užívání silných induktorů CYP3A4 může vést k poklesu expozice a následně ke snížení účinnosti. Je třeba se vyvarovat souběžného užívání silných induktorů CYP3A4, např.: fenytoin, rifampin, karbamazepin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Má být zvažena alternativní souběžná léčba přípravky s menším nebo s žádným potenciálem indukovat CYP3A4.

Účinky středně silného induktoru CYP3A4 na expozici ribociklibu nebyly studovány. Na základě PBPK simulací je patrné, že středně silný induktor CYP3A4 (efavirenz) může v ustáleném stavu snížit C_{max} ribociklibu o 55 % a AUC o 74 % při dávce 400 mg ribociklibu a o 52 %, resp. 71 % při dávce 600 mg ribociklibu. Souběžné užívání středně silných induktorů CYP3A4 může vést ke snížení expozice a následně k riziku zhoršené účinnosti, zejména u pacientek léčených ribociklibem v dávce 400 mg nebo 200 mg jednou denně.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem Kisqali

Ribociklib patří mezi středně silné až silné inhibitory CYP3A4, což může vést k interakcím s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, což může vést ke zvýšení sérových koncentrací souběžně užívaného léčivého přípravku.

Souběžné užívání midazolamu (substrát CYP3A4) s více dávkami přípravku Kisqali (400 mg) zvýšilo u zdravých jedinců expozici midazolamu o 280 % (3,80násobně), ve srovnání s dávkou midazolamu podanou samostatně. PBPK simulace naznačovaly, že se očekává, že přípravek Kisqali podávaný v dávce 600 mg zvyšuje AUC midazolamu 5,2krát. Proto obecně platí, že pokud je ribociklib podáván souběžně s jiným léčivým přípravkem, je nezbytné, na základě SmPC tohoto léčivého přípravku, zhodnotit doporučení týkající se souběžného užívání s inhibitory CYP3A4. Doporučuje se opatrnost při souběžném užívání s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (viz bod 4.4). Může být nutné snížit dávku citlivých substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, např.: alfentanil, cyklosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus a takrolimus, protože ribociklib může zvyšovat jejich expozici.

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání ribociklibu spolu s těmito substráty CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, chinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

Souběžné užívání kofeinu (substrát CYP1A2) spolu s více dávkami přípravku Kisqali (400 mg) zvýšilo u zdravých jedinců expozici kofeinu o 20 % (1,20násobně), ve srovnání s podáním samotného kofeinu. Simulace využívající fyziologicky založené farmakokinetické modely při podání klinicky relevantní dávky 600 mg předpovídaly pouze slabé inhibiční účinky ribociklibu na substráty CYP1A2 (<2násobné zvýšení AUC).

Látky, které jsou substráty transportérů

In vitro údaje naznačují, že ribociklib má potenciál inhibovat činnost transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 a BSEP. Při souběžné léčbě citlivými substráty těchto transportérů, které vykazují úzký terapeutický index, včetně digoxinu, pitavastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu a metforminu, se doporučuje opatrnost a sledování.

Interakce s jídlem

Přípravek Kisqali může být podáván s jídlem nebo bez jídla (viz body 4.2 a 5.2).

Léčivé přípravky, které zvyšují hodnotu žaludečního pH

Ribociklib vykazuje vysokou rozpustnost při hodnotě pH 4,5 nebo nižší a je vysoce rozpustný i v biorelevantním médiu (při pH 5,0 a 6,5). Neexistují údaje z klinických studií o souběžném užívání ribociklibu spolu s přípravkem, který zvyšuje hodnotu žaludečního pH; nicméně na základě populační farmakokinetické analýzy a na základě nekompartimentových modelů se účinek na absorpci ribociklibu nepotvrdil.

Léková interakce mezi ribociklibem a letrozolem

Údaje z klinické studie u pacientek s karcinomem prsu a informace z populační farmakokinetické analýzy nenaznačují, že by existovala při souběžném užívání léková interakce mezi ribociklibem a letrozolem.

Léková interakce mezi ribociklibem a anastrozolem

Údaje z klinické studie u pacientek s karcinomem prsu neukázala klinicky významnou interakci mezi ribociklibem a anastrozolem při současném podání těchto léčivých přípravků.

Léková interakce mezi ribociklibem a fulvestrantem

Údaje z klinické studie u pacientek s karcinomem prsu neukázala klinicky významné účinky fulvestrantu na expozici ribociklibu při současném podání těchto léčivých přípravků.

Lékové interakce mezi ribociklibem a tamoxifemem

Údaje z klinické studie u pacientek s karcinomem prsu ukázala, že při současném podání ribociklibu a tamoxifenu došlo k přibližně 2násobnému zvýšení expozice tamoxifenu.

Lékové interakce mezi ribociklibem a perorální antikoncepcí

Studie lékových interakcí mezi ribociklibem a perorálními antikoncepčními přípravky nebyly provedeny (viz bod 4.6).

Očekávané interakce

Antiarytmika a další léčivé přípravky, které mohou prodloužit interval QT

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání přípravku Kisqali s léčivými přípravky s potenciálem prodloužit interval QT, jako jsou antiarytmika (např.: amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalol) a další léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT (např.: chlorochin, halofantrin, klarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid a intravenózní ondansetron) (viz bod 4.4). Přípravek Kisqali se také nedoporučuje používat v kombinaci s tamoxifenem (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Před začátkem léčby přípravkem Kisqali je nutné vyloučit graviditu.

Ženy ve fertilním věku, které užívají přípravek Kisqali, mají během léčby a alespoň 21 dní po ukončení léčby přípravkem Kisqali používat účinnou antikoncepci (např. dvoubariérová antikoncepce).

Těhotenství

Neexistují dostatečné a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Na základě zjištění na zvířatech může ribociklib při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Kisqali se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda je ribociklib přítomen v lidském mateřském mléku. Neexistují žádné údaje o účincích ribociklibu na kojení dítě nebo o účincích ribociklibu na produkci mléka. Ribociklib a jeho metabolity snadno procházejí do mléka laktujících potkanů. Pacientky užívající přípravek Kisqali nemají alespoň 21 dnů po poslední dávce kojit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků ribociklibu na fertilitu. Na základě studií na zvířatech může ribociklib poškodit fertilitu u mužů v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kisqali má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientky je třeba poučit, aby byly opatrné při řízení nebo obsluze strojů, pokud během léčby přípravkem Kisqali pocítí příznaky únavy, závratě a vertiga (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Časný karcinom prsu

V rámci souhrného souboru údajů byly nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence $\geq 20\%$) neutropenie, infekce, nauzea, bolest hlavy, únava, leukopenie a abnormální jaterní testy, přičemž incidence byla vyšší v rameni s přípravkem Kisqali + inhibitor aromatázy (AI) oproti rameni pouze s AI.

V rámci souhrného souboru údajů byly nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 (incidence ≥ 2 %) neutropenie, abnormální jaterní testy a leukopenie, přičemž incidence byla vyšší v rameni s přípravkem Kisqali + AI oproti rameni pouze s AI.

Ke snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků, bez ohledu na kauzalitu, došlo u 22,8 % pacientů léčených přípravkem Kisqali + AI v klinické studii fáze III. Ukončení léčby bylo hlášeno u 19,7 % pacientů užívajících přípravek Kisqali + AI v klinické studii fáze III.

Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

V rámci souhrného souboru údajů byly nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 20 %) neutropenie, infekce, nauzea, únava, průjem, leukopenie, zvracení, bolest hlavy, zácpa, alopecie, kašel, vyrážka, bolest zad, anémie a abnormální hodnoty jaterních testů, přičemž incidence byla vyšší v rameni s přípravkem Kisqali + jakákoli kombinace oproti rameni placebo + jakákoli kombinace.

V rámci souhrného souboru údajů byly nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 (incidence ≥ 2 %) neutropenie, leukopenie, abnormální hodnoty jaterních testů, lymfopenie, infekce, bolest zad, anémie, únava, hypofosfatemie a zvracení, přičemž incidence byla vyšší v rameni s přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace oproti rameni placebo + jakákoliv kombinace.

Ke snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků, bez ohledu na kauzalitu, došlo u 39,5 % pacientek léčených přípravkem Kisqali v klinických studiích fáze III bez ohledu na kombinace. Ukončení léčby bylo hlášeno u 8,7 % pacientek užívajících přípravek Kisqali v jakékoli kombinaci v klinických studiích fáze III.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Časný karcinom prsu

Celkové hodnocení bezpečnosti přípravku Kisqali je založeno na souhrném souboru údajů od 2 525 pacientů, kteří užívali přípravek Kisqali v kombinaci s AI a byli zahrnuti do randomizované, otevřené klinické studie fáze III NATALEE.

Medián trvání expozice ribociklibu v celé studii byl 33,0 měsíců, přičemž 69,4 % pacientů užívalo ribociklib po dobu >24 měsíců a 42,8 % pacientů dokončilo 36měsíční léčebný cyklus.

Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

Celkové hodnocení bezpečnosti přípravku Kisqali je založeno na souhrném souboru údajů 1 065 pacientek, které užívaly přípravek Kisqali v kombinaci s hormonální terapií (n=582 v kombinaci s inhibitorem aromatázy a n=483 v kombinaci s fulvestrantem) a byly zahrnuty do randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií fáze III (MONALEESA-2, MONALEESA-3 a podskupina NSAI v MONALEESA-7).

Medián trvání expozice studijní léčbě napříč souhrným souborem údajů z klinických studií fáze III byl 19,2 měsíce, přičemž 61,7 % pacientek užívalo přípravek Kisqali po dobu ≥ 12 měsíců.

Nežádoucí účinky ze studií fáze III (uvedené v tabulce 7) u pacientů s časným karcinomem prsu a pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou řazeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí podle klesající závažnosti. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četností klasifikované dle následujících pravidel (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7 Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích fáze III a po uvedení přípravku na trh

Četnost	Pacientky s časným karcinomem prsu s počáteční dávkou 400 mg ribociklibu	Pacientky s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s počáteční dávkou 600 mg ribociklibu
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce ¹	Infekce ¹
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Neutropenie, leukopenie	Neutropenie, leukopenie, anemie, lymfopenie
Časté	Anemie, trombocytopenie, lymfopenie	Trombocytopenie, febrilní neutropenie
Méně časté	Febrilní neutropenie	-
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	-	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hypokalcemie, hypokalemie, snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie, hypokalemie, hypofosfatemie
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	Bolest hlavy, závrať
Časté	Závrať	Vertigo
Poruchy oka		
Časté	-	Zvýšené slzení, suché oči
Srdeční poruchy		
Časté	-	Synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Kašel	Dušnost, kašel
Časté	Dušnost, intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida	Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Nauzea, průjem, zácpa, bolest břicha ²	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, bolest břicha ² , stomatitida, dyspepsie
Časté	Zvracení, stomatitida ³	Dysgeuzie
Poruchy jater a žlučových cest		
Časté	Hepatotoxicita ⁴	Hepatotoxicita ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Alopecie	Alopecie, vyrážka ⁵ , pruritus
Časté	Vyrážka ⁵ , pruritus	Suchá kůže, erytém, vitiligo
Vzácné	-	Erythema multiforme
Není známo	-	Toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	-	Bolest zad
Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Únava, astenie, pyrexie	Únava, periferní edém, pyrexie, astenie
Časté	Periferní edém, orofaryngeální bolest	Orofaryngeální bolest, suchost v ústech

Vyšetření		
Velmi časté	Abnormální hodnoty jaterních testů ⁶	Abnormální hodnoty jaterních testů ⁶
Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu
<p>¹ Infekce: infekce močových cest, infekce dýchacích cest, gastroenteritida (pouze u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu), sepse (<1 % pouze u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu).</p> <p>² Bolest břicha: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha.</p> <p>³ Stomatitida pro časný karcinom prsu zahrnuje: stomatitidu, mukositudu.</p> <p>⁴ Hepatotoxičita: jaterní cytolýza, hepatocelulární poškození (pouze u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu), poškození jater vyvolané lékem (<1 % u pacientů s časným karcinomem prsu a u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu), hepatotoxicita, selhání jater (pouze u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu), autoimunitní hepatitida (jeden případ u pacientů s časným karcinomem prsu a jeden případ u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu).</p> <p>⁵ Vyrážka: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka.</p> <p>⁶ Abnormální hodnoty jaterních testů: zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšené hodnoty bilirubinu v krvi.</p>		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

U pacientů s časným karcinomem prsu v klinické studii fáze III, léčených přípravkem Kisqali + inhibitor aromatázy (AI), byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem neutropenie (62,5 %), přičemž pokles absolutního počtu neutrofilů na neutropenii 3. nebo 4. stupně (na základě laboratorních údajů) byl hlášen u 45,1 % pacientů.

U pacientů s časným karcinomem prsu s neutropenií stupně 2, 3 nebo 4, u kterých se již neutropenie objevila, byl medián doby do nástupu 0,6 měsíce. Medián doby do vyřešení stupně ≥ 3 (normalizace nebo snížení na stupeň <3) byl 0,3 měsíců v rameni s přípravkem Kisqali + AI, následkem přerušení léčby a/nebo snížení dávky a/nebo ukončení léčby. Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,3 % pacientů užívajících přípravek Kisqali + AI. Přerušeni léčby z důvodu neutropenie bylo u pacientů užívajících přípravek Kisqali + AI nízké (1,1 %) (viz body 4.2 a 4.4).

U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu v klinických studiích fáze III, léčených přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace, byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem neutropenie (75,4 %), přičemž pokles absolutního počtu neutrofilů na neutropenii 3. nebo 4. stupně (na základě laboratorních údajů) byl hlášen u 62,0 % pacientek.

U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s neutropenií stupně 2, 3 nebo 4, u kterých se již neutropenie objevila, byl medián doby do nástupu 17 dnů. Medián doby do vyřešení stupně ≥ 3 (normalizace nebo snížení na stupeň <3) byl 12 dnů v rameni s přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace, následkem přerušeni léčby a/nebo snížení dávky a/nebo ukončením léčby. Febrilní neutropenie byla hlášena u asi 1,7 % pacientek užívajících přípravek Kisqali v klinických studiích fáze III.

Procento případů ukončení léčby kvůli neutropenii bylo nízké (0,8 %) (viz body 4.2 a 4.4).

Všichni pacienti mají být poučeni, že v případě zjištění horečky musí okamžitě informovat lékaře.

Hepatobiliární toxicita

V klinických studiích fáze III u pacientů s časným karcinomem prsu a pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu bylo pozorováno zvýšení aminotransferáz.

V klinické studii fáze III u pacientů s časným karcinomem prsu se vyskytovaly případy hepatobiliární toxicity ve větší míře u pacientů v rameni s přípravkem Kisqali + AI (26,4 %) oproti rameni se samotnou AI (11,2 %) a nežádoucí účinky stupně 3/4 byly častěji hlášeny u pacientů léčených přípravkem Kisqali + AI (8,6 %) oproti rameni s AI (1,7 %). Současné zvýšení hladin ALT nebo AST větší než 3násobek horní hranice normálních hodnot a zvýšení hladiny celkového bilirubinu o více než 2násobek horní hranice normálních hodnot, s normální hladinou alkalické fosfatázy bylo zaznamenáno u 8 pacientů léčených přípravkem Kisqali + AI (u 6 pacientů se podařilo obnovit normální hladiny ALT nebo AST během 65 až 303 dnů po ukončení léčby přípravkem Kisqali).

Případy přerušeni léčby z důvodu hepatobiliární toxicity byly hlášeny u 12,4 % pacientů s časným karcinomem prsu užívajících přípravek Kisqali + AI a to primárně kvůli zvýšené hladině ALT (10,1 %) a/nebo zvýšené hladině AST (6,8 %). Úprava dávkování z důvodu hepatobiliární toxicity byla hlášena u 2,6 % pacientů léčených přípravkem Kisqali + AI a to primárně kvůli zvýšené hladině ALT (1,9 %) a/nebo zvýšené hladině AST (0,6 %). Celkem 8,9 % pacientů užívajících přípravek Kisqali přerušilo léčbu kvůli abnormálním hodnotám jaterních testů a 0,1 % pacientů z důvodu hepatobiliární toxicity (viz body 4.2 a 4.4).

V klinické studii fáze III, u pacientů s časným karcinomem prsu, byly hlášeny zvýšené hladiny ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 u 80,9 % (165/204) případů během prvních 6 měsíců léčby. U pacientů, kteří měli zvýšené hladiny ALT/AST stupně 3 nebo 4, byl v rameni Kisqali + AI medián doby do nástupu 2,8 měsíce. Medián doby do obnovení normálních hladin (normalizace nebo snížení na stupeň ≤ 2) byl v rameni Kisqali + AI 0,7 měsíce.

V klinických studiích fáze III, u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, se vyskytovaly případy hepatobiliární toxicity ve větší míře u pacientek v ramenech s přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace (27,3 %) oproti ramenům s placebem + jakákoliv kombinace (19,6 %) a nežádoucí účinky stupně 3/4 byly častěji hlášeny u pacientek léčených přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace (13,2 %) oproti rameni s placebem + jakákoliv kombinace (6,1 %). Byly hlášeny zvýšené hladiny ALT, stupně 3 nebo 4, (11,2 % v rameni s přípravkem Kisqali oproti 1,7 % v rameni s placebem) a zvýšené hladiny AST (7,8 % v rameni s přípravkem Kisqali oproti 2,1 % v rameni s placebem). Současné zvýšení hladin ALT nebo AST větší než 3násobek horní hranice normálu a zvýšení hladiny celkového bilirubinu o více než 2násobek horní hranice normálu, s normální hladinou alkalické fosfatázy bez přítomnosti cholestázy bylo zaznamenáno u 6 pacientek (4 pacientky v klinické studii A2301 [MONALEESA-2], u nichž se podařilo obnovit normální hladiny během 154 dnů a 2 pacientek v klinické studii F2301 [MONALEESA-3], u nichž se podařilo obnovit normální hladiny během 121, respektive 532 dnů po ukončení léčby přípravkem Kisqali). V klinické studii E2301 (MONALEESA-7) nebyly hlášeny žádné takové případy.

Případy přerušeni léčby a/nebo úpravy dávkování z důvodu hepatobiliární toxicity byly hlášeny u 12,3 % pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu užívajících přípravek Kisqali + jakákoliv kombinace a to primárně kvůli zvýšené hladině ALT (7,9 %) a/nebo zvýšené hladině AST (7,3 %). Celkem 2,4 % pacientek užívajících přípravek Kisqali + jakákoliv kombinace přerušilo léčbu kvůli abnormálním hodnotám jaterních testů a 0,3 % pacientek z důvodu hepatobiliární toxicity (viz body 4.2 a 4.4).

V klinických studiích fáze III, u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, bylo během prvních 6 měsíců léčby zaznamenáno celkem 70,9 % případů (90/127) zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4. U pacientek, které měly zvýšené hladiny ALT/AST stupně 3 nebo 4, byl v ramenech s přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace medián doby do nástupu 92 dnů. Medián doby do obnovení normálních hladin (normalizace nebo snížení na stupeň ≤ 2) byl v ramenech s přípravkem Kisqali + jakákoliv kombinace 21 dnů.

Prodloužení intervalu QT

V klinické studii fáze III byly u 5,3 % pacientů s časným karcinomem prsu v rameni s přípravkem Kisqali + AI a u 1,4 % pacientů v rameni se samotnou AI zaznamenány případy prodloužení intervalu QT. V rameni Kisqali + AI byly případy prodloužení intervalu QT prezentovány primárně prodloužením intervalu QT na EKG (4,3 %), což byl jediný potvrzený nežádoucí účinek u přípravku

Kisqali. Přerušeni dávkování v důsledku prodloužení intervalu QT na EKG a synkopy bylo hlášeno u 1,1 % pacientů léčených přípravkem Kisqali. Úprava dávkování v důsledku prodloužení intervalu QT na EKG byla hlášena u 0,1 % pacientů léčených přípravkem Kisqali.

Centrální analýza hodnot EKG ukázala, že 10 pacientů (0,4 %) v rameni Kisqali + AI a 4 pacienti (0,2 %) v rameni se samotnou AI, měli alespoň jednu hodnotu intervalu QTcF >480 ms po výchozím stavu. U pacientů s prodlouženým intervalem QTcF na >480 ms v rameni Kisqali + AI, byl medián doby do nástupu 15 dnů a tyto změny byly reverzibilní za předpokladu přerušeni dávkování a/nebo úpravy dávkování. Změna intervalu QTcF o >60 ms oproti výchozímu stavu byla pozorována u 19 pacientů (0,8 %) v rameni Kisqali + AI a změna intervalu QTcF na >500 ms oproti výchozímu stavu byla pozorována u 3 pacientů (0,1 %) v rameni Kisqali + AI.

V klinické studii E2301 (MONALEESA-7) bylo pozorované, u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, průměrné prodloužení intervalu QTcF oproti výchozímu stavu přibližně o 10 ms vyšší v podskupině s tamoxifenem + placebo v porovnání s podskupinou NSAI + placebo, což naznačuje, že tamoxifen samotný prodlužuje interval QTcF a přispívá tak k hodnotám intervalu QTcF pozorovaným ve skupině přípravku Kisqali + tamoxifen. V rameni s placebem nastalo prodloužení intervalu QTcF o >60 ms oproti výchozímu stavu u 6/90 (6,7 %) pacientek užívajících tamoxifen a nenastalo u žádné pacientky užívající NSAI (viz bod 5.2). U 14/87 (16,1 %) pacientek užívajících přípravek Kisqali + tamoxifen a u 18/245 (7,3 %) pacientek užívajících přípravek Kisqali + NSAI bylo pozorováno prodloužení intervalu QTcF o >60 ms oproti výchozímu stavu. Užívání přípravku Kisqali v kombinaci s tamoxifenem se nedoporučuje (viz bod 5.1).

V klinických studiích fáze III byl u 9,3 % pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu v ramenech s přípravkem Kisqali + inhibitor aromatázy nebo fulvestrant a u 3,5 % pacientek v ramenech s placebem + inhibitor aromatázy nebo fulvestrant zaznamenán alespoň jeden případ prodloužení intervalu QT (zahrnuje prodloužení intervalu QT na EKG a synkopy). Na základě údajů EKG je patrné, že 15 pacientek (1,4 %) mělo prodloužení intervalu QTcF >500 ms po výchozím stavu a 61 pacientek (5,8 %) mělo prodloužení intervalu QTcF >60 ms oproti výchozímu stavu. Nebyly hlášeny žádné případy tachykardií typu torsade de pointes. Z důvodu prodloužení intervalu QT na EKG a synkopy bylo hlášeno 2,9 % přerušeni/úprav dávkování u pacientek léčených kombinací přípravku Kisqali + inhibitor aromatázy nebo fulvestrant.

Analýza hodnot EKG ukázala, že v ramenech s přípravkem Kisqali + inhibitor aromatázy nebo fulvestrant mělo 55 pacientek (5,2 %) nejméně jeden interval QTcF >480 ms po výchozím stavu a podobně tomu bylo u 12 pacientek (1,5 %) v ramenech placebo + inhibitor aromatázy nebo fulvestrant. U pacientek s prodlouženým intervalem QTcF >480 ms byl medián doby do nástupu 15 dnů bez ohledu na kombinaci, přičemž změny byly reverzibilní za předpokladu přerušeni a/nebo snížení dávkování (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V klinické studii fáze III u pacientů s časným karcinomem prsu bylo ribociklibem léčeno 983 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a 71 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Nebyl zařazen žádný pacient s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.1).

Ve třech pivotních studiích bylo ribociklibem léčeno 341 pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s lehkou poruchou funkce ledvin a 97 pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Žádná pacientka s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla do studie zařazena (viz bod 5.1). Existovala korelace mezi stupněm poškození ledvin na počátku léčby a hladinou kreatininu v krvi během léčby. U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno mírné prodloužení intervalu QT a trombocytopenie. Doporučení pro sledování a úpravu dávky u zmíněných toxicit jsou uvedeny v bodech 4.2. a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Existují pouze omezené zkušenosti s případy předávkování přípravkem Kisqali. Nicméně v případě předávkování se mohou objevit příznaky, jako je nauzea a zvracení. Kromě toho se může projevit hematologická toxicita (např. neutropenie, trombocytopenie) a prodloužení intervalu QTc. Ve všech případech předávkování má být zahájena podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EF02

Mechanismus účinku

Ribociklib je selektivní inhibitor cyklin-dependentní kinázy (CDK) 4 a 6 dosahující v biochemických testech 50% inhibiční koncentrace (IC_{50}) 0,01 (4,3 ng/ml) a 0,039 μ M (16,9 ng/ml). Tyto kinázy jsou aktivovány po navázání na D-cykliny a hrají zásadní roli v signalizační kaskádě, která vede k progresi buněčného cyklu a buněčné proliferaci. Komplex cyklin D-CDK4/6 reguluje progresi buněčného cyklu pomocí fosforylace retinoblastomového proteinu (pRb).

Ribociklib snižoval fosforylaci pRb *in vitro* vedoucí k zástavě fáze G1 buněčného cyklu, redukoval proliferaci a senescentní fenotyp v modelech karcinomu prsu. Léčba monoterapií ribociklibem vedla *in vivo* k regresi nádoru, která korelovala s inhibicí fosforylace pRb.

V *in vivo* studiích užívajících xenograftový model estrogen-receptor pozitivního karcinomu prsu získaného od pacientky měla kombinace ribociklibu a antiestrogenů (např. letrozol) za následek vynikající inhibici růstu nádoru s trvalou regresí nádoru a zpožděným opětovným růstem nádoru po ukončení dávkování ve srovnání s jednotlivými látkami v monoterapii. Při podávání pacientům může být ribociklib také imunomodulační, snižuje regulační T-lymfocyty a relativní hladiny CD3+ T lymfocytů. Navíc byla hodnocena *in vivo* protinádorová aktivita ribociklibu v kombinaci s fulvestrantem u imunodeficientních myší nesoucích lidský xenograft karcinomu prsu ZR751 ER+ a kombinace s fulvestrantem vedla k úplné inhibici růstu nádoru.

Při testování v panelu buněčných linií karcinomu prsu se známým ER stavem se ribociklib ukázal být účinnější u ER+ buněčných linií karcinomu prsu než u ER- linií. V dosud testovaných preklinických modelech byl pro aktivitu ribociklibu požadován nepoškozený pRb.

Srdeční elektrofyziologie

Pro hodnocení účinku ribociklibu na interval QT pacientek s pokročilým karcinomem byly shromážděny výsledky tří po sobě jdoucích sériových měření EKG po užití jedné dávky a v ustáleném stavu. Farmakokineticko-farmakodynamická analýza zahrnovala celkem 997 pacientek léčených ribociklibem v dávkách mezi 50 až 1 200 mg. Analýza naznačovala, že ribociklib způsobuje prodloužení intervalu QT závislé na dávce.

U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu byla odhadovaná průměrná změna intervalu QTcF oproti výchozí hodnotě pro 600 mg přípravku Kisqali 22,0 ms (90% CI: 20,56; 23,44) v kombinaci s NSAI a 23,7 ms (90% CI: 22,31; 25,08) v kombinaci s fulvestrantem při průměrné C_{max} v ustáleném stavu, ve srovnání s 34,7 ms (90% CI: 31,64; 37,78) v kombinaci s tamoxifenem (viz bod 4.4).

U pacientů s časným karcinomem prsu existuje podobné prodloužení intervalu QTc závislé na koncentraci. Odhaduje se, že odhadovaná průměrná změna intervalu QTcF oproti výchozí hodnotě je nižší u pacientů s časným karcinomem prsu léčených 400 mg přípravku Kisqali ve srovnání s pacientkami s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu léčenými 600 mg přípravku Kisqali.

Klinická účinnost a bezpečnost

Časný karcinom prsu

Studie CLEE011012301C (NATALEE)

Přípravek Kisqali byl hodnocen v randomizované, otevřené, multicentrické klinické studii fáze III v léčbě pre-/postmenopauzálních žen a mužů s hormonálně pozitivním, HER2-negativním časným karcinomem prsu s anatomickým stadiem II nebo III bez ohledu na stav uzlin s vysokým rizikem recidivy v kombinaci s inhibitorem aromatázy (AI, letrozol nebo anastrozol) oproti samotné AI, což bylo:

- Anatomické stadium skupiny IIB-III, nebo
- Anatomické stadium skupiny IIA, které je buď:
 - s pozitivitou uzlin
 - s negativitou uzlin, s:
 - Histologickým stupněm 3, nebo
 - Histologickým stupněm 2, s kterýmkoli z následujících kritérií:
 - Ki67 $\geq 20\%$
 - Vysoké riziko zjištěné testováním na reprezentativní “podpisové” genové sekvence

Premenopauzální ženy a muži dostávali také goserelin. Na základě kritérií TNM studie NATALEE zahrnovala pacienty s jakýmkoli postižením lymfatických uzlin (kromě mikroskopického postižení uzlin), nebo v případě, že uzliny nebyly postiženy, velikost tumoru > 5 cm, nebo velikost tumoru 2-5 cm buď se stupněm 2 (a vysokým genomickým rizikem nebo Ki67 $\geq 20\%$) nebo stupněm 3.

Celkem 5 101 pacientů, včetně 20 pacientů mužského pohlaví, bylo randomizováno v poměru 1:1, aby dostávali buď přípravek Kisqali 400 mg a AI (n=2 549) nebo pouze AI (n=2 552). Randomizace k léčbě byla stratifikována podle anatomického stadia (skupina II [n=2 154 (42,2 %)] oproti skupině III [n=2 947 (57,8 %)]), předchozí léčby (neoadjuvantní/adjuvantní chemoterapie Ano [n=4 432 (86,9 %)] versus Ne [n=669 (13,1 %)]), menopauzálního stavu (premenopauzální ženy a muži [n=2 253 (44,2 %)] versus postmenopauzální ženy [n=2 848 (55,8 %)] a geografické oblasti (Severní Amerika/západní Evropa/Oceánie [n=3 128 (61,3 %)] versus zbytek světa [n=1 973 (38,7 %)]). Přípravek Kisqali byl podáván perorálně v dávce 400 mg jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů, po kterých následovalo 7 dnů bez léčby v kombinaci s letrozolem 2,5 mg nebo anastrozolem 1 mg perorálně jednou denně po dobu 28 dnů. Goserelin byl podáván v dávce 3,6 mg jako injekční subkutánní implantát podávaný 1. den každého 28denního cyklu. Léčba přípravkem Kisqali pokračovala až do dokončení 3leté léčby od data randomizace (přibližně 39 cyklů).

Pacienti zařazení do této studie měli medián věku 52 let (rozmezí 24 až 90 let). Celkem 15,2 % pacientů bylo ve věku 65 let a více, včetně 123 pacientů (2,4 %) ve věku 75 let a více. Zařazení pacienti byli běloši (73,4 %), Asijci (13,2 %) a černoši nebo Afroameričané (1,7 %). Všichni pacienti měli výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Celkem 88,2 % pacientů podstoupilo chemoterapii v neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě a 71,6 % dostalo hormonální terapii v neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě během 12 měsíců před vstupem do studie.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez invazivního onemocnění (iDFS) definované jako doba od randomizace do prvního výskytu: lokální invazivní recidivy karcinomu prsu, regionální invazivní recidivy karcinomu prsu, vzdálené recidivy karcinomu prsu, úmrtí (z jakékoli příčiny), kontralaterálního invazivního karcinomu prsu, nebo druhého primárního invazivního nádorového onemocnění kromě karcinomu prsu (s výjimkou bazocelulárních a spinocelulárních karcinomů kůže).

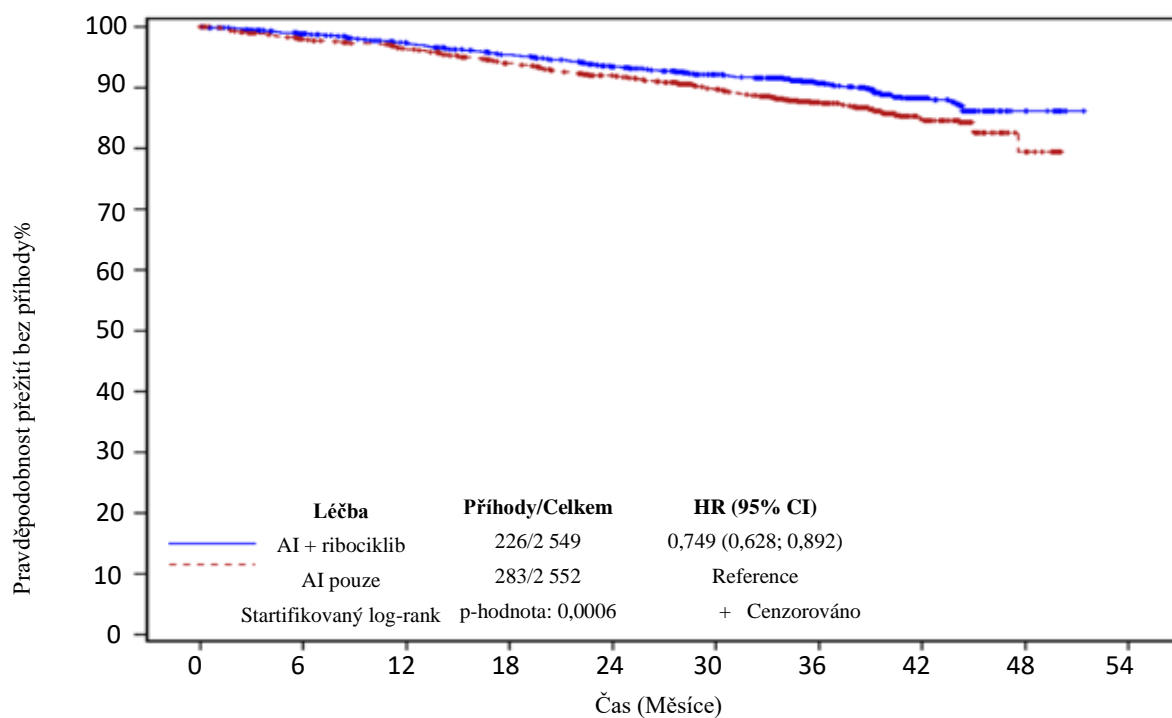
Primární cílový parametr studie byl splněn při primární analýze (ukončení sběru dat 11. ledna 2023). Statisticky významné zlepšení iDFS (HR: 0,748, 95% CI: 0,618; 0,906; jednostranný stratifikovaný log-rank test: p-hodnota 0,0014) bylo prokázáno u pacientů užívajících přípravky Kisqali + AI oproti samotné AI. Konzistentní výsledky byly pozorovány napříč podskupinami podle anatomického stadia, menopauzálního stavu, geografické oblasti, stavu uzlin, věku, rasy a předchozí adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapie nebo hormonální terapie.

Data z další analýzy (ukončení sběru dat 21. července 2023) jsou shrnuta v tabulce 8, Kaplanova-Meierova křivka pro iDFS je uvedena na obrázku 1. Medián trvání léčby v době konečné analýzy iDFS byl přibližně 30 měsíců s mediánem sledování pro iDFS 33,3 měsíců napříč oběma rameny studie. Data pro celkové přežití (OS) zůstávají neúplná. Celkem 172 pacientů (3,5 %) zemřelo (83/2 525 v rameni s ribociklibem oproti 89/2 442 v rameni se samotnou AI, HR 0,892, 95% CI: 0,661; 1,203).

Tabulka 8 NATALEE – Výsledky účinnosti (iDFS) na základě hodnocení zkoušejícím (FAS) (ukončení sběru dat 21. července 2023)

	Kisqali plus AI* n=2 549	AI n=2 552
Přežití bez invazivních onemocnění (iDFS^a)		
Počet pacientů s příhodou (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Poměr rizik (95% CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-hodnota ^b	0,0006	
iDFS ve 36 měsících (%; 95% CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI= interval spolehlivosti; n=počet pacientů.		
^a iDFS definována jako doba od randomizace do prvního výskytu: lokální invazivní recidivy karcinomu prsu, regionální invazivní recidivy karcinomu prsu, vzdálené recidivy karcinomu prsu, úmrtí (z jakékoli příčiny), kontralaterálního invazivního karcinomu prsu nebo druhého primárního invazivního nádorového onemocnění kromě karcinomu prsu (s výjimkou bazocelulárních a spinocelulárních karcinomů kůže)		
^b nominální p-hodnota se získá z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.		
* Letrozol nebo anastrozol		

Obrázek 1 NATALEE - Kaplanova-Meierova křivka pro iDFS na základě hodnocení zkoušejícím (ukončení sběru dat 21. července 2023)



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

AI = inhibitor aromatázy (letrozol nebo anastrozol)

p-hodnota z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.

V rameni s přípravkem Kisqali + AI bylo 204 (8,0 %) příhod přežití bez vzdálené recidivy (DDFS) ve srovnání s 256 (10 %) příhodami v rameni pouze s AI (HR: 0,749, 95% CI: 0,623; 0,900).

Pokročilý karcinom prsu

Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze III v léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním, HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu, které nedostávaly žádnou předchozí léčbu kvůli pokročilému onemocnění v kombinaci s letrozolem versus letrozol v monoterapii.

Celkem 668 patientek bylo randomizováno v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem Kisqali v dávce 600 mg a letrozolem (n=334) nebo placebem a letrozolem (n=334) a rozděleno podle přítomnosti jatrních a/nebo plicních metastáz (Ano [n=292 (44 %)] vs. Ne [n=376 (56 %)]). Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění byly vyvážené a srovnatelné mezi studijními rameny. Kisqali byl podáván perorálně v dávce 600 mg denně 21 po sobě jdoucích dnů, následovaných 7 dny bez léčby v kombinaci s letrozolem v dávce 2,5 mg jednou denně po dobu 28 dnů. Během studie nebo při progresi onemocnění nebylo pacientkám povoleno přestoupit z placeba na přípravek Kisqali.

Pacientky zařazené v této studii měly medián věku 62 let (rozmezí 23 až 91). Celkem 44,2 % patientek bylo ve věku 65 let a starších, včetně 69 patientek starších 75 let. Zařazené patientky byly bělošky (82,2 %), Asiatky (7,6 %) a černošky (2,5 %). Všechny patientky měly ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. V rameni s přípravkem Kisqali před vstupem do studie dostávalo 46,6 % patientek neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii a 51,3 % dostávalo antihormonální neoadjuvantní nebo adjuvantní terapii. Celkem 34,1 % patientek mělo onemocnění *de novo*, 22,0 % patientek mělo onemocnění pouze kostí a 58,8 % patientek mělo viscerální onemocnění. Patientky s předchozí (neo)adjuvantní terapií anastrozolem nebo letrozolem musely tuto léčbu ukončit nejméně 12 měsíců před randomizací.

Primární analýza

Primární cílový parametr studie byl splněn při plánované průběžné analýze provedené po zpozorování 80 % příhod cílového parametru přežití bez progresu (PFS) za použití kritérií RECIST v1.1. na základě hodnocení zkoušejícím v celkové populaci (všechny randomizované pacientky) a potvrzeno zaslepeným nezávislým centrálním radiologickým hodnocením.

Výsledky účinnosti prokázaly v celkové analýze statisticky významné zlepšení PFS u pacientek užívajících přípravek Kisqali plus letrozol ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo plus letrozol (poměr rizik 0,556, 95% CI: 0,429; 0,720, p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu 0,00000329) s klinicky významným léčebným účinkem.

Údaje o globálním zdravotním stavu/kvalitě života neukázaly žádné relevantní rozdíly mezi ramenem s léčbou přípravkem Kisqali plus letrozolem a placebem plus letrozolem.

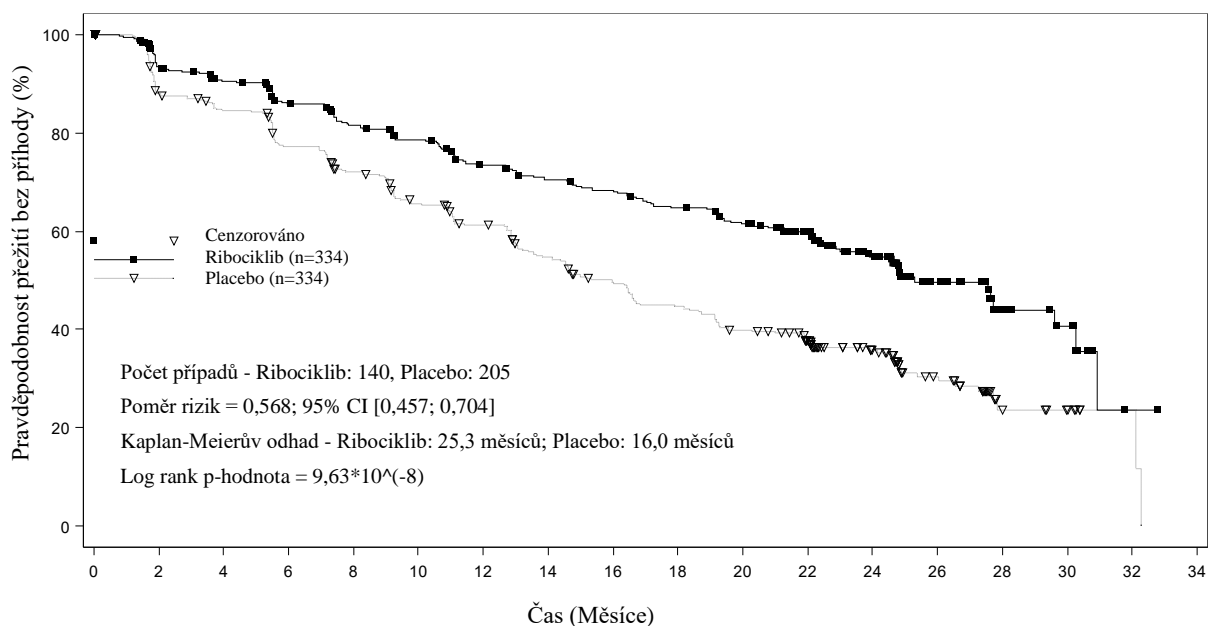
Čerstvější aktualizace údajů o účinnosti (ukončení sběru dat 2. ledna 2017) je poskytnuta v tabulkách 9 a 10.

Medián PFS byl 25,3 měsíců (95% CI: 23,0; 30,3) u pacientek léčených kombinací ribociklib plus letrozol a 16,0 měsíců (95% CI: 13,4; 18,2) u pacientek užívajících placebo plus letrozol. Bylo odhadnuto, že ve 24 měsících léčby je 54,7 % pacientek užívajících ribociklib plus letrozol bez progresu onemocnění ve srovnání s 35,9 % pacientek ve skupině s placebem plus letrozolem.

Tabulka 9 MONALESA-2 - Výsledky účinnosti (PFS) na základě radiologického hodnocení zkoušejícím (ukončení sběru dat 2. ledna 2017)

	Aktualizovaná analýza	
	Kisqali plus letrozol n=334	Placebo plus letrozol n=334
Přežití bez progresu		
Medián PFS [měsíce] (95% CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Poměr rizik (95% CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-hodnota ^a	9,63×10 ⁻⁸	
CI=interval spolehlivosti; n=počet pacientek		
^a p-hodnota je získaná z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.		

Obrázek 2 MONALESA-2 - Kaplan-Meierův odhad PFS na základě hodnocení zkoušejícím – (ukončení sběru dat 2. ledna 2017)



Počet pacientek v riziku		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Měsíce		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib		334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo		334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Série PFS analýz předem specifikovaných podskupin byla provedena na základě prognostických faktorů a základních charakteristik k výzkumu interní konzistence léčebného efektu. Snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí ve prospěch skupiny léčené přípravkem Kisqali plus letrozolem bylo pozorováno u všech pacientek v jednotlivých podskupinách dle věku, rasy, předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie nebo hormonální terapie, jaterního a/nebo plicního postižení a metastazujícího onemocnění omezeného na kosti. Toto bylo zřejmé u pacientek s jaterními nebo plicními metastázami (HR 0,561 [95% CI: 0,424; 0,743], medián přežití bez progresu [mPFS] byl 24,8 měsíců v rameni přípravku Kisqali plus letrozol versus 13,4 měsíců v rameni pouze s letrozolem), nebo bez jaterních a/nebo plicních metastáz (HR 0,597 [95% CI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 měsíců versus 18,2 měsíců).

Aktualizované výsledky pro celkovou odpověď a celkový klinický přínos jsou zobrazeny v tabulce 10.

Tabulka 10 MONALEESA-2 - Výsledky účinnosti (ORR, CBR) na základě hodnocení zkoušejícím (ukončení sběru dat 2. ledna 2017)

Analýza	Kisqali + letrozol (%, 95% CI)	Placebo + letrozol (%, 95% CI)	p-hodnota ^c
Soubor pro celkovou analýzu	n=334	n=334	
Celkový podíl odpovědí na léčbu^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Celkový klinický přínos^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pacientky s měřitelným onemocněním	n=257	n=245	
Celkový podíl odpovědí na léčbu^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Celkový klinický přínos^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

^a ORR: Celkový podíl odpovědí na léčbu = podíl pacientek s úplnou odpovědí + částečnou odpovědí
^b CBR: Celkový klinický přínos = podíl pacientek s úplnou odpovědí + částečnou odpovědí (+ stabilní onemocnění nebo neúplná odpověď/Neprogresivní onemocnění ≥24 týdnů)
^c p-hodnoty jsou získané z jednostranného Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu

Konečná analýza celkového přežití (OS)

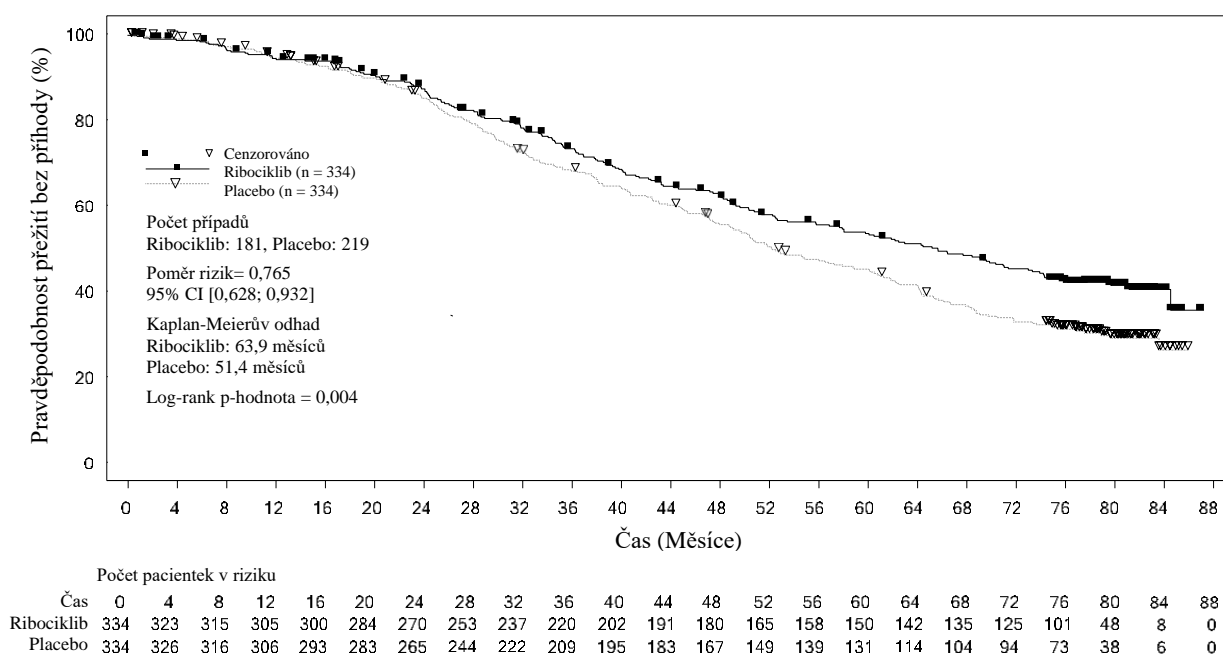
Výsledky konečné analýzy OS v celkové populaci ve studii jsou uvedeny v tabulce 11 a na obrázku 3.

Tabulka 11 MONALEESA-2 – Výsledky účinnosti (OS) (ukončení sběru dat 10. června 2021)

Celkové přežití, celková populace ve studii	Kisqali + letrozole n=334	Placebo + letrozole n=334
Počet příhod – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Medián OS [měsíce] (95% CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-hodnota ^b	0,004	
Poměr OS bez příhod, (%) (95% CI)		
24 měsíců	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 měsíců	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 měsíců	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

CI=interval spolehlivosti
^a Poměr rizik je získán ze stratifikovaného Coxova PH modelu
^b p-hodnota je získána z jednostranného stratifikovaného log-rank testu (p<0,0219 potvrzující vyšší účinnost). Stratifikace prováděná podle stavu plicních a/nebo jaterních metastáz podle IRT

Obrázek 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meierův odhad OS v celkové populaci (ukončení sběru dat 10. června 2021)



Log-rank test a Coxův PH model jsou stratifikovány podle jaterních a/nebo plicních metastáz podle IRT. Jednostranná p-hodnota se získá ze stratifikovaného log-rank testu.

Studie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Přípravek Kisqali byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze III v léčbě pre- a perimenopauzálních žen s hormonálně pozitivním, HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu v kombinaci s NSAI nebo tamoxifenem plus goserelinem versus placebo v kombinaci s NSAI nebo tamoxifenem plus goserelinem. Pacientky ve studii MONALEESA-7 nedostávaly žádnou předchozí hormonální léčbu pokročilého karcinomu prsu.

Celkem 672 pacientek bylo randomizováno v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem Kisqali v dávce 600 mg plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=335) nebo placebem plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=337) a stratifikováno podle: přítomnosti jaterních a/nebo plicních metastáz (Ano [n=344 (51,2 %)] vs. Ne [n=328 (48,8 %)]), předchozí chemoterapie pro pokročilé onemocnění (Ano [n=120 (17,9 %)] vs. Ne [n=552 (82,1 %)] a hormonálního partnera v kombinaci (NSAI a goserelin [n=493 (73,4 %)] vs. tamoxifen a goserelin [n=179 (26,6 %)]). Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění byly vyvážené a srovnatelné mezi rameny studie. Přípravek Kisqali byl podáván perorálně v dávce 600 mg denně 21 po sobě jdoucích dnů, následovaných 7 dny bez léčby v kombinaci s NSAI (2,5 mg letrozolu nebo 1 mg anastrozolu) nebo tamoxifenem (20 mg) perorálně jednou denně po dobu 28 dnů a goserelinem (3,6 mg) subkutánně každých 28 dnů až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Během studie nebo při progresi onemocnění nebylo pacientkám povoleno přestoupit z placeba na přípravek Kisqali. Rovněž nebylo povoleno zaměňování hormonálních partnerů v kombinaci.

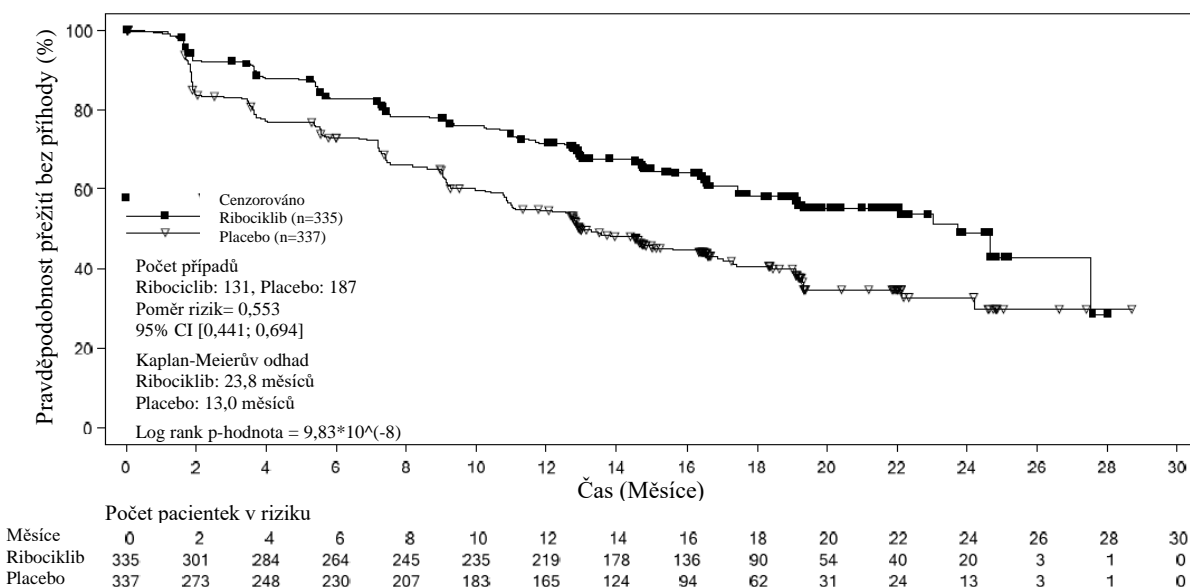
Pacientky zařazené do této studie měly medián věku 44 let (rozmezí 25 až 58) a 27,7 % pacientek bylo mladších 40 let. Většina pacientek byly bělošky (57,7 %), Asiatky (29,5 %) a černošky (2,8 %) a téměř všechny pacientky (99,0 %) měly ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Z těchto 672 pacientek dostávalo před vstupem do studie 14 % chemoterapii pro metastazující onemocnění, 32,6 % dostávalo adjuvantní chemoterapii a 18,0 % neoadjuvantní chemoterapii; 39,6 % dostávalo adjuvantní a 0,7 % neoadjuvantní hormonální terapii. Ve studii E2301 mělo 40,2 % pacientek *de novo* metastazující onemocnění, 23,7 % mělo onemocnění pouze kostí a 56,7 % mělo viscerální onemocnění.

Primární cílový parametr studie byl dosažen při prvotní analýze provedené po 318 událostech cílového parametru přežití bez progresu (PFS) za použití kritérií RECIST v1.1. na základě hodnocení zkoušejícím v celkové populaci (všechny randomizované pacientky). Primární výsledky účinnosti byly podpořeny výsledky PFS na základě zaslepeného nezávislého centrálního radiologického hodnocení. Medián délky sledování byl v době primární analýzy PFS 19,2 měsíců.

V celkové populaci studie výsledky účinnosti prokázaly statisticky významné zlepšení PFS u pacientek užívajících přípravek Kisqali plus NSAID/tamoxifen plus goserelin ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo plus NSAID/tamoxifen plus goserelin (poměr rizik 0,553, 95% CI: 0,441; 0,694, p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu $9,83 \times 10^{-8}$) s klinicky významným léčebným účinkem. Medián PFS byl 23,8 měsíců (95% CI: 19,2; NE) pro pacientky léčené přípravkem Kisqali plus NSAID/tamoxifen plus goserelin a 13,0 měsíců (95% CI: 11,0; 16,4) pro pacientky užívající přípravek Kisqali plus NSAID/tamoxifen plus goserelin.

Distribuce PFS je znázorněna Kaplan-Meierovou křivkou pro PFS na obrázku 4.

Obrázek 4 MONALEESA-7 - Kaplan-Meierův odhad PFS v celkové populaci na základě hodnocení zkoušejícím



Výsledky PFS, založené na zaslepeném nezávislém centrálním radiologickém hodnocení náhodně vybrané podskupiny přibližně 40 % randomizovaných pacientek, potvrzovaly primární výsledky účinnosti podle hodnocení zkoušejícím (poměr rizik 0,427; 95% CI: 0,288; 0,633).

V době primární analýzy PFS nebyly údaje o celkovém přežití při 89 (13 %) úmrtích (HR 0,916 [95% CI: 0,601; 1,396]) úplné.

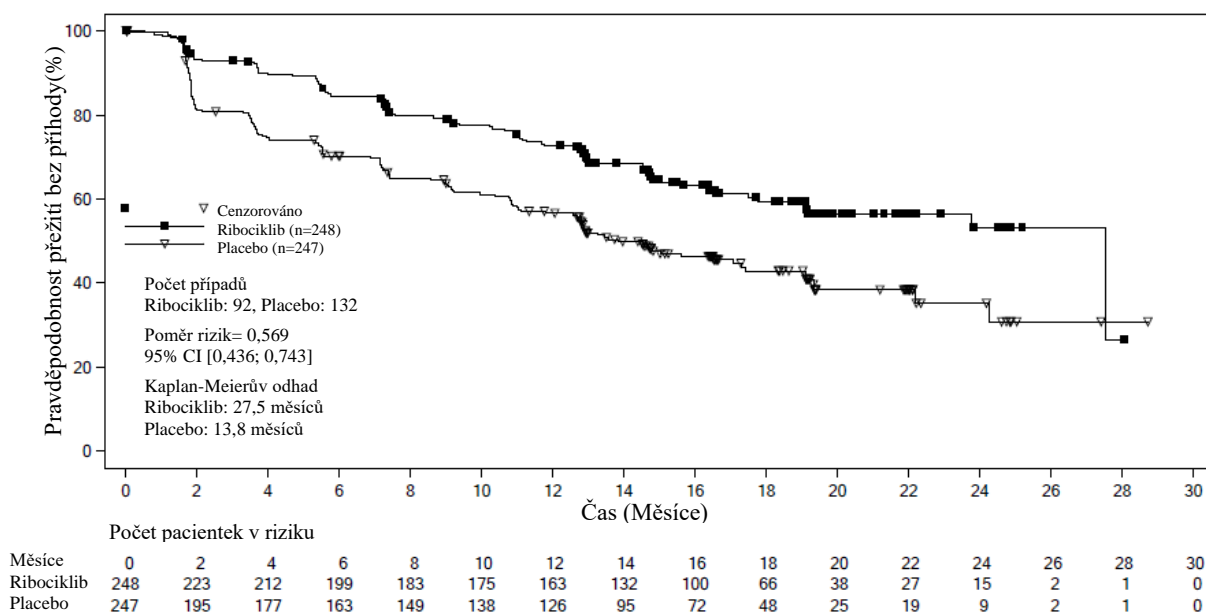
Celkový podíl odpovědí na léčbu (ORR) dle kritérií RECIST v1.1 hodnocený zkoušejícími byl vyšší v rameni s přípravkem Kisqali (40,9 %; 95% CI: 35,6; 46,2) ve srovnání s ramenem placebo (29,7 %; 95% CI: 24,8; 34,6, p=0,00098). Pozorovaný celkový klinický přínos (CBR) byl vyšší v rameni s přípravkem Kisqali (79,1 %; 95% CI: 74,8; 83,5) ve srovnání s ramenem placebo (69,7 %; 95% CI: 64,8; 74,6, p=0,002).

V analýze předem určené podskupiny 495 pacientek, které užívaly přípravek Kisqali nebo placebo v kombinaci s NSAID plus goserelin, byl medián PFS 27,5 měsíců (95% CI: 19,1; NE) v podskupině s přípravkem Kisqali plus NSAID a 13,8 měsíců (95% CI: 12,6; 17,4) v podskupině s placebem plus NSAID [HR: 0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 12 a Kaplan-Meierovy křivky pro PFS jsou zobrazeny na obrázku 5.

Tabulka 12 MONALEESA-7 - Výsledky účinnosti (PFS) u pacientek, které užívaly NSAI

	Kisqali plus NSAI plus goserelin n=248	Placebo plus NSAI plus goserelin n=247
Přežití bez progresu^a		
Medián PFS [měsíce] (95% CI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI=interval spolehlivosti; n=počet pacientek; NE = nehodnotitelné.		
^a PFS na základě radiologického hodnocení zkoušejícími		

Obrázek 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierův odhad PFS na základě hodnocení zkoušejícím u pacientek, které užívaly NSAI



Výsledky účinnosti pro celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) a celkový klinický přínos (CBR) na základě hodnocení zkoušejícími podle kritérií RECIST v1.1 jsou zobrazeny v tabulce 13.

Tabulka 13 MONALEESA-7 - Výsledky účinnosti (ORR, CBR) na základě hodnocení zkoušejícím u pacientek, které užívaly NSAI

Analýza	Kisqali plus NSAI plus goserelin (%, 95% CI)	Placebo plus NSAI plus goserelin (%, 95% CI)
Soubor pro celkovou analýzu	n=248	n=247
Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Celkový klinický přínos (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Pacientky s měřitelným onemocněním	n=192	n=199
Celkový výskyt odpovědi na léčbu^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Celkový klinický přínos^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: podíl pacientek s úplnou odpovědí + částečnou odpovědí		
^b CBR: podíl pacientek s úplnou odpovědí + částečnou odpovědí (+ stabilizace onemocnění nebo neúplná odpověď/ Stav bez progresu ≥24 týdnů)		

Výsledky v podskupině užívající přípravek Kisqali plus NSAI byly konzistentní napříč podskupinami definovanými věkem, rasou, předchozí adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapií nebo hormonální terapií, postižením jater a/nebo plic a metastatickým onemocněním pouze kostí.

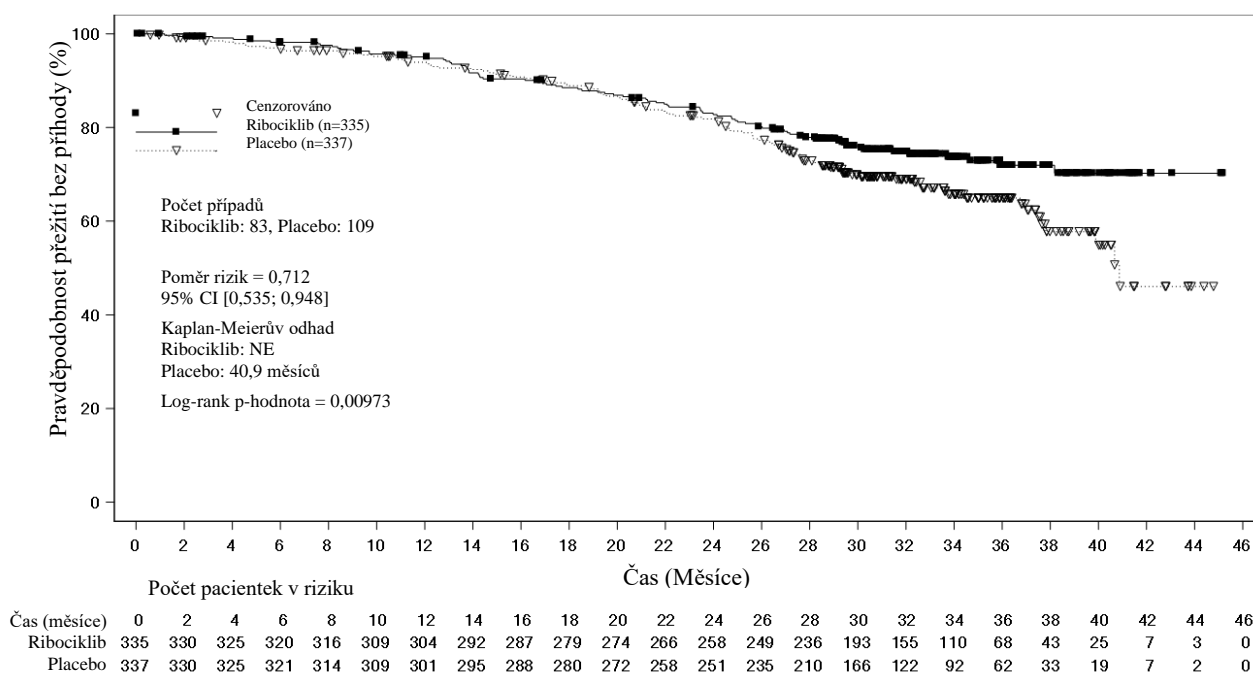
Pokročilejší výsledky celkového přežití (OS) (ukončení sběru dat 30. listopadu 2018) jsou uvedeny v tabulce 14 a na obrázcích 6 a 7.

Ve druhé analýze celkového přežití byl dosažen klíčový sekundární cílový parametr prokazující statisticky významné zlepšení OS.

Tabulka 14 MONALEESA 7 - Výsledky účinnosti (OS) (ukončení sběru dat 30. listopadu 2018)

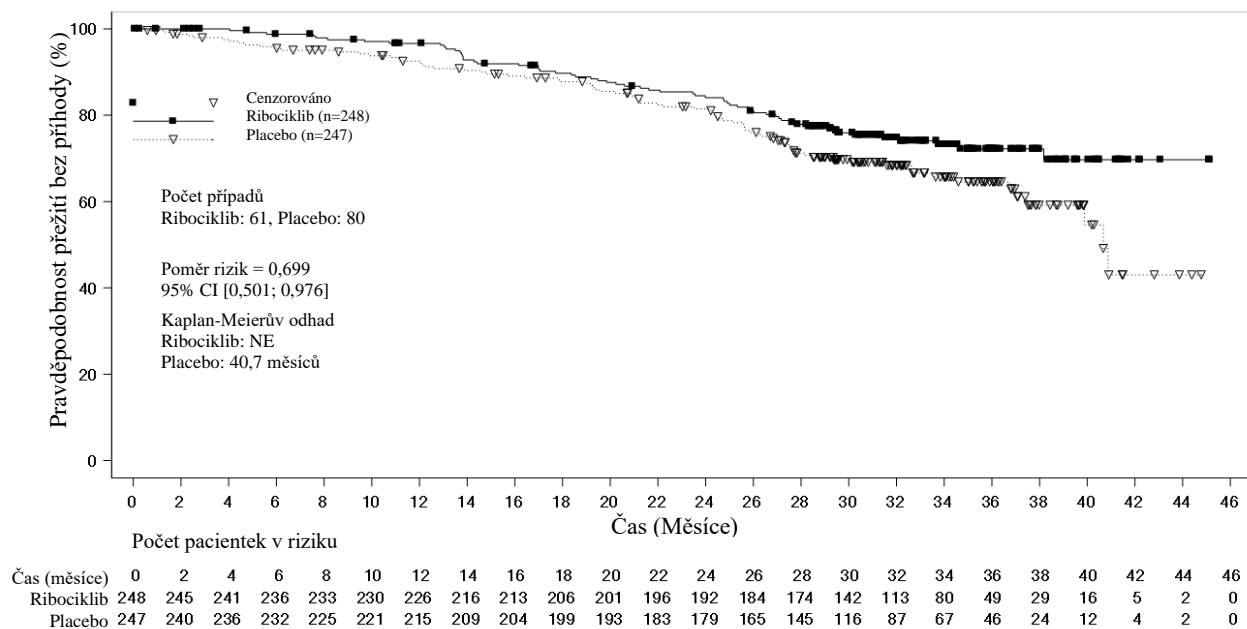
	Aktualizované výsledky (ukončení sběru dat 30. listopadu 2018)	
Celkové přežití, celková populace ve studii	Kisqali 600 mg n=335	Placebo n=337
Počet případů – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Medián OS [měsíce] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Poměr rizik (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-hodnota ^a	0,00973	
Celkové přežití, NSAI podskupina	Kisqali 600 mg n=248	Placebo n=247
Počet případů – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Medián OS [měsíce] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Poměr rizik (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI=interval spolehlivosti, NE= nehodnotitelné, n=počet pacientek; ^a p-hodnota je získaná z jednostranného stratifikovaného log-rank testu jaterních a/nebo plicních metastáz, pro pokročilá onemocnění před chemoterapií, endokrinní partner IRT (technologie interaktivní odpovědi).		

Obrázek 6 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierův odhad analýzy celkového přežití (ukončení sběru dat 30. listopadu 2018)



Log-rank test a Coxův model jsou stratifikovány z jaterních a/nebo plicních metastáz, pro pokročilá onemocnění před chemoterapií, endokrinní partner IRT.

Obrázek 7 MONALEESA-7 – Kaplan-Meierův odhad analýzy celkového přežití u pacientek s NSAI (ukončení sběru dat 30. listopadu 2018)



Poměr rizik je založen na nestratifikovaném Coxově modelu.

V celkové studované populaci byla pravděpodobnost progresse do další fáze terapie nebo úmrtí (PFS2) nižší u pacientek, které ve studii dostávaly ribociklib oproti pacientkám v rameni s placebem s HR 0,692 (95% CI: 0,548; 0,875). Medián PFS2 byl 32,3 měsíců (95% CI: 27,6; 38,3) v rameni s placebem, ve skupině s ribociklibem toho nebylo dosaženo (95% CI: 39,4; NE). Podobné výsledky byly pozorovány pro podskupinu NSAI s HR 0,660 (95% CI: 0,503; 0,868) a mediánem PFS2 32,3 měsíců (95% CI: 26,9; 38,3) v rameni s placebem oproti rameni s ribociklibem (95% CI: 39,4; NE).

Studie CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Přípravek Kisqali byl hodnocen v 2:1 randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze III u 726 postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním, HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu, které nedostávaly žádnou nebo dostávaly pouze jednu předchozí hormonální léčbu v kombinaci s fulvestrantem versus fulvestrant v monoterapii.

Pacientky zařazené v této studii měly medián věku 63 let (rozmezí 31 až 89). Celkem 46,7 % pacientek bylo starších 65 let včetně 13,8 % pacientek starších 75 let. Zařazené pacientky byly bělošky (85,3 %), Asiatky (8,7 %) a černošky (0,7 %) a téměř všechny pacientky (99,7 %) měly ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. V této studii byly zahrnuty pacientky první a druhé linie (19,1 % pacientek mělo *de novo* metastazující onemocnění). Před vstupem do studie dostávalo 42,7 % pacientek adjuvantní a 13,1 % neoadjuvantní chemoterapii, zatímco 58,5 % dostávalo adjuvantní a 1,4 % neoadjuvantní hormonální terapii a 21 % dostávalo předchozí hormonální terapii pro pokročilý karcinom prsu. Ve studii F2301 mělo 21,2 % onemocnění pouze kostí a 60,5 % mělo viscerální onemocnění.

Prvotní analýza

Primární cílový parametr studie byl dosažen při prvotní analýze provedené po 361 událostech cílového parametru přežití bez progresu za použití kritérií RECIST v1.1. na základě hodnocení zkoušejícím v celkové populaci (všechny randomizované pacientky, datum ukončení 3. listopadu 2017). Medián délky sledování do další analýzy byl v době primární analýzy PFS 20,4 měsíců.

Primární výsledky účinnosti prokázaly v celkové analýze statisticky významné zlepšení PFS u pacientek užívajících přípravek Kisqali plus fulvestrant ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo plus fulvestrant (poměr rizik 0,593, 95% CI: 0,480; 0,732, p-hodnota jednostranného stratifikovaného log-rank testu $4,1 \times 10^{-7}$) s odhadovaným 41% snížením relativního rizika progresu nebo úmrtí ve prospěch ramene s přípravkem Kisqali plus fulvestrant.

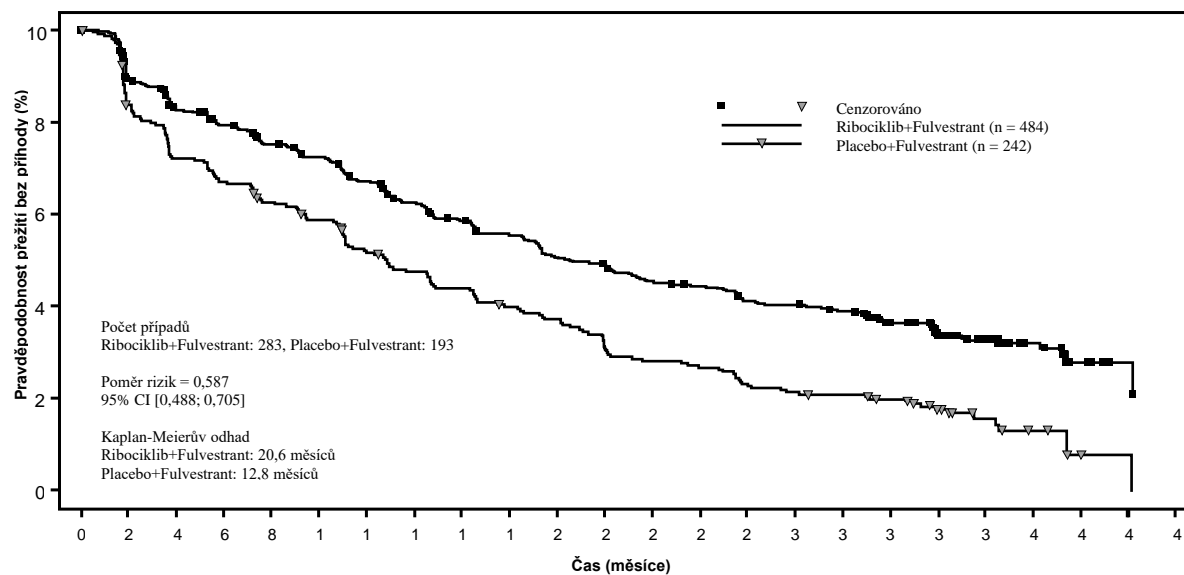
Primární výsledky účinnosti byly podpořeny náhodným centrálním šetřením 40% části podskupiny prostřednictvím zaslepeného nezávislého centrálního radiologického hodnocení (poměr rizik 0,492; 95% CI: 0,345; 0,703).

Podrobná aktualizace PFS byla provedena v období druhé interim analýzy OS a aktualizované výsledky PFS na celkové populaci a v podskupinách založených na předchozí hormonální terapii jsou uvedeny v tabulce 15 a Kaplan-Meierově křivce na obrázku 8.

Tabulka 15 MONALEESA-3 (F2301) - Aktualizované výsledky PFS na základě hodnocení zkoušejícími (datum ukončení sběru dat 3. června 2019)

	Kisqali plus fulvestrant n=484	Placebo plus fulvestrant n=242
Přežití bez progresse v celkové populaci studie		
Počet případů- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Medián PFS [měsíce] (95% CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Poměr rizik (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Podskupina v první linii léčby^a	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=128
Počet případů- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Medián PFS [měsíce] (95% CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Poměr rizik (95% CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Podskupina ve druhé linii léčby nebo s časným relapsem^b	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=109
Počet případů- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Medián PFS [měsíce] (95% CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Poměr rizik (95% CI)	0,571 (0,443; 0,737)	
CI= interval spolehlivosti		
^a pacientky s <i>de novo</i> pokročilým karcinomem prsu bez předchozí hormonální terapie a pacientky s relapsem po 12 měsících (neo)adjuvantní hormonální terapie.		
^b pacientky s relapsem onemocnění během adjuvantní terapie nebo během 12 měsíců (neo)adjuvantní hormonální terapie a pacientky s progresí po jedné hormonální terapii pokročilého stavu onemocnění.		

Obrázek 8 MONALEESA-3 (F2301) - Kaplan-Meierův odhad PFS na základě hodnocení zkoušejícím (FAS) (datum ukončení sběru dat 3. června 2019)



Ribociclib	48	40	36	34	32	30	28	25	23	22	20	19	18	17	15	15	14	12	9	6	2	1	4	0
Placebo	24	19	16	15	14	13	11	10	9	8	8	6	6	5	5	4	4	4	2	1	6	2	1	0

Výsledky účinnosti pro celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) a celkový klinický přínos (CBR) na základě hodnocení zkoušejícími podle kritérií RECIST v1.1 jsou zobrazeny v tabulce 16.

Tabulka 16 MONALEESA-3 - Výsledky účinnosti (ORR, CBR) na základě hodnocení zkoušejícím (datum ukončení sběru dat 3. listopadu 2017)

Analysis	Kisqali plus fulvestrant (%, 95% CI)	Placebo plus fulvestrant (%, 95% CI)
Soubor pro celkovou analýzu	n=484	n=242
Celkový výskyt odpovědí na léčbu (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Celkový klinický přínos (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Pacientky s měřitelným onemocněním	n=379	n=181
Celkový výskyt odpovědí na léčbu	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Celkový klinický přínos^b	69,4 (64,8; 74,0).	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR: podíl pacientek s úplnou odpovědí + částečnou odpovědí ^b CBR: podíl pacientek s úplnou odpovědí + částečnou odpovědí (+ stabilizace onemocnění nebo neúplná odpověď/ Stav bez progresu onemocnění ≥ 24 týdnů)		

Poměry rizik založené na analýze předem vymezené podskupiny pacientek léčených přípravkem Kisqali plus fulvestrantem vykázaly konzistentní benefit napříč různými podskupinami včetně věku, předchozí léčby (pro časné nebo pokročilé onemocnění), předchozí adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapie nebo hormonální terapie, jaterního a/nebo plicního postižení a metastazujícího onemocnění omezeného pouze na kosti.

Analýza OS

Ve druhé analýze celkového přežití byl dosažen klíčový sekundární cílový parametr prokazující statisticky významné zlepšení OS.

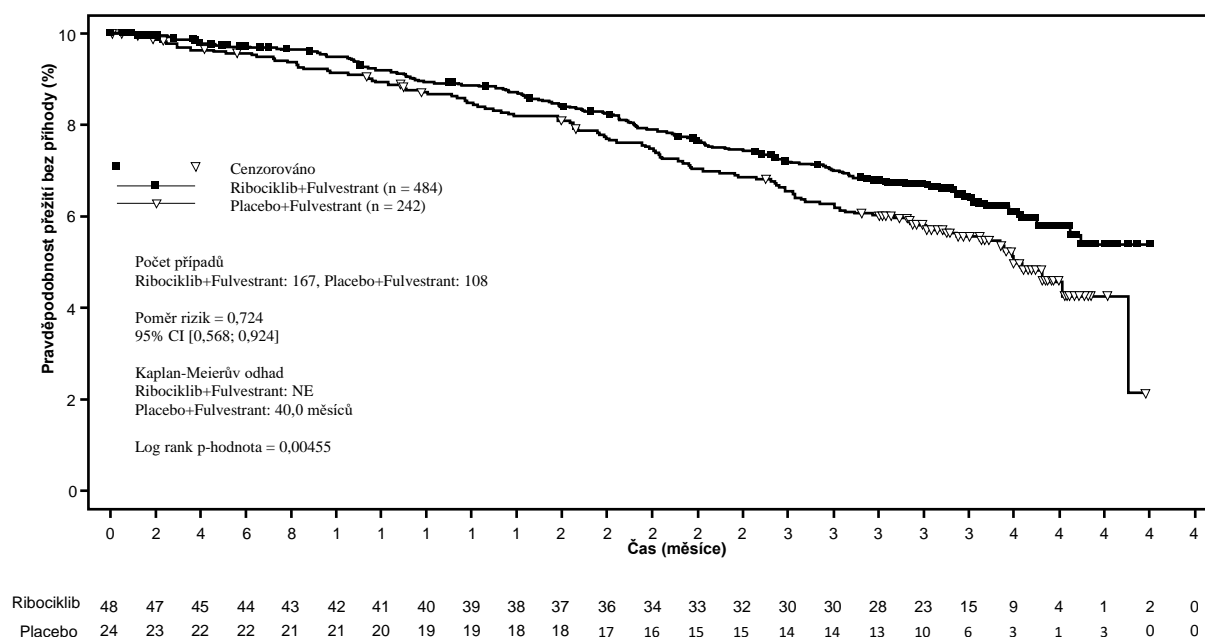
Konečné výsledky analýzy OS studované v celkové populaci studie a v podskupinách jsou uvedeny v tabulce 17 a na obrázku 9.

Tabulka 17 MONALEESA-3 (F2301) – Výsledky účinnosti (OS) (datum ukončení sběru dat 3. června 2019)

	Kisqali plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Celková populace	n=484	n=242
Počet případů - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Medián OS [měsíce] (95% CI)	NE, (NE; NE)	40 (37; NE)
HR (95% CI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p-hodnota ^b	0,00455	
Podskupina v první linii léčby	n=237	n=128
Počet případů - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95% CI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Podskupina ve druhé linii léčby nebo s časným relapsem	n=237	n=109
Počet případů - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

NE = nehodnotitelné
^a Poměr rizik je získán ze stratifikovaného Coxova modelu plicních a/nebo jaterních metastáz, po předchozí hormonální léčbě.
^b Jednostranná p-hodnota je stanovena ze stratifikovaného log-rank testu plicních a/nebo jaterních metastáz, po předchozí hormonální léčbě IRT. P-hodnota je jednostranná a porovnává se s prahovou hodnotou 0,01129 stanovenou pomocí funkce dle Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pro celkovou hladinu významnosti 0,025.
^c Poměr rizik je získán z nestratifikovaného Coxova modelu.

Obrázek 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meierova křivka OS (FAS, datum ukončení sběru dat 3. června 2019)



Log-rank test a Coxův model jsou stratifikovány z plicních a/nebo jaterních metastáz, pro pokročilá onemocnění před chemoterapií a hormonální kombináční partner IRT.

Doba do druhé následné terapie nebo úmrtí (PFS2) u pacientek v rameni s přípravkem Kisqali byla v celkové populaci studie delší v porovnání s ramenem s placebem (HR: 0,670 [95% CI: 0,542; 0,830]). Medián PFS2 byl 39,8 měsíců (95% CI: 32,5; NE) pro rameno s přípravkem Kisqali a 29,4 měsíců (95% CI: 24,1; 33,1) v rameni s placebem.

Starší pacientky

Ze všech pacientek, které dostávaly přípravek Kisqali v klinických studiích MONALEESA-2 a MONALEESA-3, byla reprezentativní část ve věku ≥ 65 let a ≥ 75 let (viz bod 5.1). Mezi těmito a mladšími pacientkami nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti přípravku Kisqali (viz bod 4.2).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Ve třech pivotních studiích (MONALEESA-2, MONALEESA-3 a MONALEESA-7) bylo léčeno ribociklibem 510 (53,8 %) pacientek s normální funkcí ledvin, 341 (36 %) pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin a 97 (10,2 %) pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Do studie nebyla zařazena žádná pacientka s těžkou poruchou funkce ledvin. Výsledky PFS byly srovnatelné u pacientek s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin, které užívaly ribociklib v počáteční dávce 600 mg, s pacientkami s normální funkcí ledvin. Bezpečnostní profil byl obecně shodný ve všech kohortách renálních funkcí (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kisqali u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ribociklibu byla sledována u pacientek s pokročilým karcinomem po perorálním podání denních dávek 50 mg až 1 200 mg. Zdraví jedinci dostávali jednotlivé perorální dávky v rozmezí od 400 mg do 600 mg nebo opakované denní dávky 400 mg (8 dní).

Absorpce

Geometrický průměr absolutní biologické dostupnosti ribociklibu po jednorázové perorální dávce 600 mg byl u zdravých subjektů 65,8 %.

Doba k dosažení C_{\max} (T_{\max}) po perorálním podání ribociklibu byla mezi 1 a 4 hodinami. Ribociklib vykazoval mírně nadproporcionální zvýšení expozice (C_{\max} a AUC) napříč testovanými dávkami (50 až 1 200 mg). Po opakovaném dávkování jednou denně bylo ustáleného stavu obecně dosaženo po 8 dnech a ribociklib se hromadil s geometrickým průměrným akumulacním koeficientem 2,51 (rozmezí 0,97 až 6,40).

Účinek jídla

Ve srovnání se stavem nalačno nemělo perorální podání jednotlivé dávky 600 mg ribociklibu ve formě potahovaných tablet s vysokotučným, vysoce kalorickým jídlem žádný účinek na rychlost a rozsah absorpce ribociklibu.

Distribuce

Vazba ribociklibu na lidské plazmatické proteiny *in vitro* byla průměrně 70% a nebyla závislá na koncentraci (10 až 10 000 ng/ml). Ribociklib byl rovnoměrně distribuován mezi erytrocyty a plazmu s průměrným *in vivo* poměrem krev-plazma 1,04. Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}/F) 1 090 l.

Biotransformace

In vitro a *in vivo* studie ukazují, že ribociklib se u člověka primárně eliminuje prostřednictvím jaterního metabolismu zejména přes CYP3A4. Po perorálním podání jednotlivé dávky 600 mg [¹⁴C] ribociklibu je primární metabolickou cestou ribociklibu u člověka oxidace (dealkylace, C- a/nebo N-oxygenace, oxidace (-2H) a jejich kombinace). Konjugáty fáze II z metabolitů ribociklibu fáze I zahrnovaly N-acetylaci, sulfataci, konjugaci s cysteinem, glykosylaci a glukuronidaci. Ribociklib byl v plazmě hlavní cirkulující entitou odvozenou od léčiva. Mezi hlavní cirkulující metabolity patří metabolit M13 (CCI284, N-hydroxylace), M4 (LEQ803, N-demethylace) a M1 (sekundární glukuronid). Klinická aktivita (farmakologická a bezpečnostní) ribociklibu byla představována v první řadě mateřskou látkou se zanedbatelným podílem cirkulujících metabolitů.

Ribociklib byl rozsáhle metabolizován a nezměněné léčivo odpovídalo 17,3 % dávky ve stolici a 12,1 % v moči. Metabolit LEQ803 byl významným metabolitem v exkrementech a odpovídal průměrně 13,9 % podané dávky ve stolici a 3,74 % v moči. Další četné metabolity byly detekovány jak ve stolici, tak v moči a to v malém množství ($\leq 2,78$ % podané dávky).

Eliminace

Geometrický průměr účinného plazmatického poločasu (na základě poměru akumulace) byl 32,0 h (63 % CV) a geometrický průměr zdánlivé clearance po perorálním podání (Cl/F) byl 25,5 l/h (66 % CV) v ustáleném stavu u pacientek s pokročilou rakovinou při dávce 600 mg. Na základě populační farmakokinetické analýzy se očekává, že expozice ribociklibu u pacientů s časným karcinomem prsu bude mírně nižší než u pacientek s pokročilým karcinomem prsu léčených stejnou dávkou. Ve studiích se zdravými jedinci se geometrický průměr koncového plazmatického poločasu ($T_{1/2}$) ribociklibu pohyboval od 29,7 do 54,7 hodin a geometrický průměr Cl/F ribociklibu se pohyboval od 39,9 do 77,5 l/h při dávce 600 mg.

Ribociklib a jeho metabolity jsou vylučovány převážně stolicí s malým podílem renálního vylučování. U 6 zdravých jedinců mužského pohlaví se po podání jednotlivé perorální dávky [¹⁴C] ribociklibu 91,7 % celkové radioaktivní dávky vyloučilo za 22 dnů; stolice byla hlavní cestou vylučování (69,1 %) a 22,6 % dávky bylo vyloučeno močí.

Linearita/nelinearita

Ribociklib vykazoval lehce nadprůměrné zvýšení expozice (C_{max} a AUC) v dávkovém rozmezí 50 mg až 1 200 mg jak po jednotlivých, tak i po opakovaných dávkách. Tato analýza byla omezena malou velikostí vzorku pro většinu dávkových kohort s většinou dat pocházejících z kohorty s dávkou 600 mg.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vliv funkce ledvin na farmakokinetiku ribociklibu byl hodnocen ve studii se subjekty s poruchou funkce ledvin, která zahrnovala 14 zdravých subjektů s normální funkcí ledvin (absolutní GFR [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (aGFR 60 až <90 ml/min), 6 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (aGFR 30 až <60 ml/min), 7 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (aGFR 15 až <30 ml/min) a 3 subjekty v terminálním stadiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD) (aGFR <15 ml/min) při podání ribociklibu v jedné dávce 400 mg.

Hodnota AUC_{inf} se oproti zdravým subjektům s normální funkcí ledvin zvýšila 1,6násobně u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin a hodnota C_{max} se zvýšila 1,8násobně, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC_{inf} zvýšila 1,9násobně a C_{max} 1,8násobně a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota AUC_{inf} zvýšila 2,7násobně a hodnota C_{max} se zvýšila 2,3násobně. Jelikož studie účinnosti a bezpečnosti ribociklibu zahrnovaly velkou část pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.1), byly ve studii s poruchou funkce ledvin srovnávány také údaje od

subjektů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se souhrnnými údaji u subjektů s normální funkcí ledvin a se subjekty s lehkou poruchou funkce ledvin. Ve srovnání se souhrnnými údaji u subjektů s normální funkcí ledvin a lehkou poruchou funkce ledvin se hodnota AUC_{inf} zvýšila 1,6násobně a 2,2násobně a hodnota C_{max} se zvýšila 1,5násobně a 1,9násobně u subjektů se středně těžkou resp. těžkou poruchou funkce ledvin. Rozdíl násobků u subjektů s ESRD nebyl vypočítán kvůli nízkému počtu subjektů, nicméně výsledky naznačují podobný nebo lehce vyšší nárůst expozice ribociklibu ve srovnání se subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin.

Vliv funkce ledvin na farmakokinetiku ribociklibu byl také hodnocen u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu zahrnutých do studií účinnosti a bezpečnosti, kde byla pacientkám podána počáteční dávka 600 mg (viz bod 5.1). V analýze farmakokinetických údajů podskupin ze studií u pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po perorálním podání 600 mg ribociklibu v jednorázové dávce nebo v opakovaných dávkách byly hodnoty AUC_{inf} a C_{max} ribociklibu u pacientek s lehkou ($n = 57$) nebo středně těžkou ($n = 14$) poruchou funkce ledvin srovnatelné s hodnotami AUC_{inf} a C_{max} u pacientek s normální funkcí ledvin ($n = 86$), což nenaznačuje žádný klinicky významný účinek lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin na expozici ribociklibu.

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetické studie u subjektů bez karcinomu s jaterním poškozením nemělo lehké jaterní poškození žádný vliv na expozici ribociklibu (viz bod 4.2). Průměrná expozice ribociklibu byla zvýšena méně než 2násobně u pacientek se středně těžkým (poměr geometrického průměru [GMR]: 1,44 pro C_{max} ; 1,28 pro AUC_{inf}) a těžkým (GMR: 1,32 pro C_{max} ; 1,29 pro AUC_{inf}) jaterním poškozením (viz bod 4.2).

Na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 160 pacientek s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s normální jaterní funkcí a 47 pacientek se středně těžkým poruchou funkce jater, neměla středně těžká porucha funkce jater žádný vliv na expozici ribociklibu, což dále podpořilo závěry ze studie zabývající se jaterním poškozením. Ribociklib nebyl studován u pacientek s karcinomem prsu se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Účinek věku, tělesné hmotnosti, pohlaví a rasy

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že neexistují žádné relevantní účinky věku, tělesné hmotnosti nebo pohlaví na systémovou expozici ribociklibu, které by vyžadovaly úpravu dávky. Údaje o rozdílech ve farmakokinetice kvůli rase jsou příliš omezené, aby z nich mohly být vytvořeny závěry.

Studie interakcí *in vitro*

Účinek ribociklibu na enzymy cytochromu P450

Údaje *in vitro* naznačují, že ribociklib je v klinicky relevantních koncentracích reverzibilní inhibitor enzymů CYP1A2, CYP2E1 a CYP3A4/5 a na čase závislý inhibitor enzymu CYP3A4/5. Na základě *in vitro* údajů je patrné, že ribociklib nemá v klinicky relevantních koncentracích potenciál inhibovat enzymy CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Zároveň ribociklib nemá potenciál být na čase závislým inhibitorem enzymů CYP1A2, CYP2C9 a CYP2D6.

Údaje *in vitro* naznačují, že ribociklib nemá potenciál indukovat enzymy UGT nebo CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 prostřednictvím receptorů PXR. Proto není pravděpodobné, že by měl přípravek Kisqali vliv na substráty těchto enzymů. Neexistují dostatečné *in vitro* údaje pro vyloučení, že ribociklib nemá potenciál indukovat CYP2B6 prostřednictvím receptorů CAR.

Účinek transportérů na ribociklib

Ribociklib *in vitro* je substrátem transportního proteinu P-gp, ale na základě údajů hmotnostní bilance není pravděpodobné, že by inhibice P-gp nebo BCRP transportérů ovlivnila expozici ribociklibu v terapeutických dávkách. Ribociklib *in vitro* není substrátem transportních proteinů jaterního vychytávání OATP1B1, OATP1B3 nebo OCT-1.

Účinek ribociklibu na transportéry

In vitro údaje naznačují, že ribociklib má potenciál inhibovat činnost transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 a BSEP. V klinicky relevantních koncentracích ribociklib *in vitro* neinhibuje transportéry OAT1, OAT3 nebo MRP2.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologie bezpečnosti

In vivo studie srdeční bezpečnosti u psů prokázaly prodloužení intervalu QT závislé na dávce a koncentraci při expozici, která by se očekávala u pacientek při doporučené dávce 600 mg. Je zde také možnost výskytu předčasných komorových stahů při zvýšené expozici (průměrně 5násobek očekávané klinické C_{max}).

Toxicita opakovaných dávek

Studie toxicity opakovaných dávek (léčebný režim 3 týdny léčby/1 týden bez léčby) trvající až 27 týdnů u potkanů a až 39 týdnů u psů prokázaly, že hepatobiliární systém (proliferací změn, cholestáza, pískovité žlučnickové kameny a zahuštěná žluč) je primárním cílovým orgánem toxicity ribociklibu. Cílové orgány spojené s farmakologickým účinkem ribociklibu ve studiích opakovaného podávání zahrnují kostní dřev (hypocelularita), lymfatický systém (lymfoidní deplece), střevní sliznici (atrofie), kůži (atrofie), kosti (snížená tvorba kosti), ledviny (současná degenerace a regenerace tubulárních epitelálních buněk) a varlata (atrofie). Kromě atrofických změn pozorovaných ve varlatech, které vykazovaly tendenci k reverzibilitě, byly všechny ostatní změny zcela reverzibilní po 4 týdnech bez léčby. Ve studiích toxicity u zvířat byla expozice ribociklibu obecně nižší nebo stejná jako expozice pozorovaná u pacientek dostávajících opakovaně dávky 600 mg denně (na základě AUC).

Reprodukční toxicita/Fertilita

Ribociklib vykazoval fetotoxicitu a teratogenitu v dávkách, které nevykazovaly toxicitu pro matky u potkanů a králíků. Po prenatální expozici byla u potkanů pozorována zvýšená incidence postimplantačních ztrát a snížení hmotnosti plodu při expozicích nižších než u člověka a u králíků byl ribociklib teratogenní při expozicích odpovídajících 1,5násobku expozice u člověka při nejvyšší doporučené dávce 600 mg/den, pro pacientky s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, na základě AUC.

U potkanů byla zjištěna snížená fetální hmotnost doprovázená kostními změnami považovanými za přechodné a/nebo související s nízkou hmotností plodu. U králíků se vyskytly nežádoucí účinky na embryofetální vývoj, o čemž svědčí zvýšené incidence abnormalit plodu (malformace a externí, viscerální a kosterní varianty) a růst plodu (nízká hmotnost plodu). K těmto nálezům patřily redukováné/malé plicní laloky a další céva na aortálním oblouku a diafragmatická hernie, chybějící přídatný lalok nebo (částečně) sloučené plicní laloky a redukováný/malý přídatný plicní lalok (30 a 60 mg/kg), přebývající/rudimentární třináctá žebra, deformovaná jazyčka a snížený počet článků v palci. Nebyl nalezen žádný důkaz embryofetální mortality.

Ve studii fertility samic potkanů ribociklib neovlivnil reprodukční funkci, fertilitu nebo časný embryonální vývoj v žádné dávce až do dávky 300 mg/kg/den (což je pravděpodobně při expozici nižší nebo rovné klinické expozici pacientek při nejvyšší doporučené dávce 600 mg/den na základě AUC).

Ribociklib nebyl hodnocen ve studiích fertility u samců. Byly však hlášeny atrofické změny ve studiích na potkanech a psech při expozicích, které byly menší nebo stejné jako expozice člověka při nejvyšší doporučené denní dávce 600 mg/den na základě AUC. Tyto účinky mohou být spojeny s přímými antiproliferačními účinky na testikulární zárodečné buňky, což má za následek atrofii semenných kanálků.

Ribociklib a jeho metabolity procházejí snadno do mléka potkanů. Expozice ribociklibu byla vyšší v mléku než v plazmě.

Genotoxicita

Studie genotoxicity v bakteriálních systémech *in vitro* a u savčích modelů *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktivací nebo bez ní neprokázaly genotoxický potenciál ribociklibu.

Kancerogeneze

Kancerogenita ribociklibu byla hodnocena ve dvouleté studii na potkanech.

Perorální podávání ribociklibu po dobu 2 let vedlo ke zvýšenému výskytu epiteliálních karcinomů endometria a hyperplazie žlázového a dlaždicového epitelu v děloze/děložním hrdle u samic potkanů v dávkách ≥ 300 mg/kg/den, a také ke zvýšenému výskytu folikulárních karcinomů štítné žlázy u samců potkanů v dávce 50 mg/kg/den. Průměrná expozice v ustáleném stavu (AUC_{0-24h}) u samic a samců potkanů, u nichž byly pozorovány neoplastické změny, byla 1,2násobně resp. 1,4násobně vyšší než u pacientek při doporučené dávce 600 mg/den. Průměrná expozice v ustáleném stavu (AUC_{0-24h}) u samic a samců potkanů, u nichž byly pozorovány neoplastické změny, byla 2,2násobně resp. 2,5násobně vyšší než u pacientů při dávce 400 mg/den.

Další nenádorové proliferativní změny zahrnovaly zvýšené hodnoty alterovaných jaterních ložisek (bazofilní a světlé buňky) a testikulární intersticiální buněčnou hyperplazii (z Leydigových buněk) u samců potkanů v dávkách ≥ 5 mg/kg/den resp. 50 mg/kg/den.

Mechanismus vedoucí k nálezům na štítné žláze u samců potkanů zahrnuje pravděpodobně indukci mikrosomálních enzymů v játrech specifických pro hlodavce, což se nepovažuje za významné pro člověka. Účinky na dělohu/děložní hrdlo a na testikulární intersticiální (Leydigovy) buňky souvisí s dlouhotrvající hypoprolaktinemií vzniklou sekundárně k CDK4 inhibici funkce laktotrofických buněk v hypofýze, která mění osu hypotalamus-hypofýza-gonády.

Jakékoli tímto mechanismem způsobené potenciální zvýšení poměru estrogen/progesteron u člověka by bylo kompenzováno inhibičním účinkem současné antiestrogenové terapie na syntézu estrogenu, protože u člověka je přípravek Kisqali indikován v kombinaci s látkami snižujícími estrogen.

Vzhledem k zásadním rozdílům mezi hlodavci a lidmi, pokud jde o syntézu a roli prolaktinu, se neočekává, že by tento mechanismus účinku měl jakýkoliv vliv u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Krosповidon (typu A)
Částečně substituovaná hyprolóza
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Sójový lecithin (E 322)
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Xanthanová klovatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lékárna: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C) po dobu až 10 měsíců.

Pacient: Uchovávejte při teplotě do 25°C po dobu až 2 měsíců. Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlorotrifluorethylen) nebo PA/Al/PVC (polyamid/hliník/polyvinylchlorid) blistry obsahující 14 nebo 21 potahovaných tablet.

Jednotková balení obsahují 21, 42 nebo 63 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahují 63 (3 balení po 21), 126 (3 balení po 42) nebo 189 (3 balení po 63) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1221/001-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 4. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
1. Postregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakterizace účinnosti přípravku Kisqali v kombinaci s inhibítozem aromatázy pro adjuvantní léčbu pacientů s časným karcinómem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů (HR) a negativitou receptorů 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER-2) s vysokým rizikem recidivy má držitel rozhodnutí o registraci předložit 5leté sledování iDFS a OS ve studii NATALEE.	Červen 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA JEDNOTKOVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisqali 200 mg potahované tablety
ribociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ribociclibi succinas odpovídající ribociclibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

21 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
63 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Zaznamenejte si první den léčby. Každé užití tablety si zakroužkujte.

Dávku užívejte jednou denně po dobu 3 týdnů, pak následuje týdenní přestávka.

Neužívejte Kisqali tento týden.

Den

Týden

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lékárna: Uchovávejte v chladničce po dobu až 10 měsíců.

Pacient: Uchovávejte při teplotě do 25°C po dobu až 2 měsíců. Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1221/001
EU/1/17/1221/002
EU/1/17/1221/003
EU/1/17/1221/004
EU/1/17/1221/005
EU/1/17/1221/006

21 potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
21 potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)
42 potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
42 potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)
63 potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
63 potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kisqali 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisqali 200 mg potahované tablety
ribociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ribociclibi succinas odpovídající ribociclibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 63 (3 balení po 21) potahovaných tablet

Vícečetné balení: 126 (3 balení po 42) potahovaných tablet

Vícečetné balení: 189 (3 balení po 63) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lékárna: Uchovávejte v chladničce po dobu až 10 měsíců.

Pacient: Uchovávejte při teplotě do 25°C po dobu až 2 měsíců. Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kisqali 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisqali 200 mg potahované tablety
ribociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ribociclibi succinas odpovídající ribociclibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

21 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
42 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
63 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Zaznamenejte si první den léčby. Každé užití tablety si zakroužkujte.

Dávku užívejte jednou denně po dobu 3 týdnů, pak následuje týdenní přestávka.

Neužívejte Kisqali tento týden.

Den

Týden

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lékárna: Uchovávejte v chladničce po dobu až 10 měsíců.

Pacient: Uchovávejte při teplotě do 25°C po dobu až 2 měsíců. Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) potahovaných tablet (PCTFE/PVC blistr)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) potahovaných tablet (PA/Al/PVC blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kisqali 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisqali 200 mg potahované tablety
ribociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Kisqali 200 mg potahované tablety ribociclibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kisqali a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kisqali užívat
3. Jak se přípravek Kisqali užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kisqali uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kisqali a k čemu se používá

Co je přípravek Kisqali

Přípravek Kisqali obsahuje léčivou látku ribociclib, který patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory 4 a 6 cyklin-dependentní kinázy (CDK).

K čemu se přípravek Kisqali používá

Přípravek Kisqali se užívá u pacientů s určitým typem nádoru prsu nazývaným karcinom prsu s pozitivitou hormonálních receptorů a negativitou receptorů (HER2) pro lidský epidermální růstový faktor, který je:

- lokalizovaný v prsu nebo se mohl rozšířit do lymfatických (mízních) uzlin v oblasti prsu, bez zjiitelného rozšíření do jiných částí těla, byl chirurgicky odstraněn a má určité vlastnosti, které zvyšují riziko návratu karcinomu. Přípravek se užívá v kombinaci s inhibitorem aromatázy, který se používá jako hormonální protinádorová terapie (pro časný karcinom prsu). Ženy, které nedosáhly menopauzy, a taktéž muži, budou také léčeni lékem nazývaným agonista hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH), který blokuje produkci některých hormonů.
- v pokročilém stadiu nebo mezastazuje. To znamená, že se nádor rozšířil mimo prs a rozšířil se do lymfatických uzlin prsu (lokálně pokročilé stadium) nebo se rozšířil do dalších částí těla (metastazuje). Přípravek Kisqali se užívá v kombinaci s inhibitorem aromatázy nebo fulvestrantem, které se užívají jako hormonální protinádorová léčba. Ženy, které nedosáhly menopauzy, budou rovněž léčeny přípravkem nazývaným agonista hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH), který blokuje produkci některých hormonů.

Jak přípravek Kisqali účinkuje

Přípravek Kisqali účinkuje tak, že zastavuje růstové buněčné signály přenášené proteiny CDK 4 a 6 a tím zastavuje růst a šíření nádorových buněk. U časného karcinomu prsu může zabránit návratu karcinomu po operaci (léčba po operaci se nazývá adjuvantní léčba). U pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu tak může zpomalit progresi nádoru.

Máte-li jakékoli dotazy týkající se toho, jak přípravek Kisqali účinkuje, nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kisqali užívat

Pečlivě dodržujte všechna doporučení svého lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte přípravek Kisqali

- jestliže jste alergická na ribociklib, arašídý, sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že byste mohla být alergická, poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Kisqali se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud se Vás před léčbou přípravkem Kisqali týká cokoli následujícího, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

- Pokud máte horečku, bolest v krku nebo vředy v ústech kvůli infekci (známka nízké hladiny bílých krvinek).
- Pokud máte jakékoli problémy s játry nebo jste v minulosti měla jakýkoli typ jaterního onemocnění.
- Pokud máte nebo jste měla srdeční potíže nebo poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelný srdeční tep včetně poruchy zvané syndrom prodlouženého intervalu QT (prodloužení intervalu QT) nebo nízké hladiny draslíku, hořčíku, vápníku nebo fosforu v krvi.

Pokud se Vás během léčby přípravkem Kisqali týká cokoli následujícího, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

- Pokud máte kombinaci některého z následujících příznaků: vyrážka, červená kůže, puchýře vyskytující se na rtech, očích nebo v ústech, odlupující se kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce a zvětšené lymfatické uzliny (mohou to být známky závažné kožní reakce). V případě závažné kožní reakce Vám lékař okamžitě ukončí léčbu přípravkem Kisqali.
- Potíže s dýcháním, kašel a dušnost (mohou to být známky problému s plícemi nebo s dýcháním).
V případě potřeby může Váš lékař přerušit nebo snížit dávku přípravku Kisqali nebo užívání přípravku Kisqali trvale ukončit.

Sledování během léčby přípravkem Kisqali

Před a během léčby přípravkem Kisqali budete podstupovat pravidelné krevní testy, které kontrolují funkci jater a množství krvinek (bílé krvinky, červené krvinky a destičky) a elektrolytů (krevních solí včetně draslíku, vápníku, hořčíku a fosfátu) ve Vašem těle. Před a během léčby přípravkem Kisqali bude také sledována aktivita Vašeho srdce testem zvaným elektrokardiogram (EKG). V případě nutnosti budou během léčby přípravkem Kisqali provedeny další testy k vyhodnocení funkce ledvin. V případě nutnosti Vám může lékař snížit dávku přípravku Kisqali nebo dočasně léčbu ukončit, aby se Vám obnovily jaterní funkce, funkce ledvin, hladiny krvinek, elektrolytů nebo srdeční aktivita. Lékař může také rozhodnout o trvalém ukončení léčby přípravkem Kisqali.

Děti a dospívající

Přípravek Kisqali není určen pro děti a dospívající do 18 let.

Další léčivé přípravky a Kisqali

Dříve než začnete užívat přípravek Kisqali informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků na předpis a volně prodejných léků, rostlinných přípravků či potravinových doplňků, jelikož mohou ovlivňovat účinek přípravku Kisqali.

Vždy informujte svého lékaře, pokud Vám byl předepsán nový lék poté, co jste zahájila léčbu přípravkem Kisqali.

Patří sem zejména:

- Tamoxifen, další léčivý přípravek k léčbě rakoviny prsu.
- Některé léky užívané k léčbě plísňových infekcí, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol nebo posakonazol.
- Některé léky užívané k léčbě HIV/AIDS, jako je ritonavir, sachinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir a efavirenz.
- Některé léky užívané k léčbě epileptických záchvatů (antiepileptika), jako je karbamazepin a fenytoin.
- Třezalka tečkovaná (také známá jako *Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a jiných poruch.
- Některé léky užívané k léčbě poruch srdečního rytmu nebo k léčbě vysokého krevního tlaku, jako je amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin, sotalol a verapamil.
- Antimalarika (k léčbě malárie), jako je chlorochin.
- Antibiotika, jako je klarithromycin, telithromycin, moxifloxacin, rifampicin, ciprofloxacin, levofloxacin a azithromycin.
- Některé léky užívané k tlumení nebo anestezii (znecitlivění), jako je midazolam.
- Některé léky užívané jako antipsychotika (k léčbě duševních onemocnění), jako je haloperidol.
- Léky užívané k léčbě anginy pectoris (bolest na hrudi při fyzické námaze), jako je bepridil.
- Metadon, užívaný k léčbě bolesti nebo závislosti na opioidech (silné léky proti bolesti).
- Léky jako intravenózní (podávaný do žíly) ondansetron, užívaný k prevenci pocitu na zvracení a zvracení způsobených chemoterapií (léky proti rakovině).

Přípravek Kisqali může zvýšit nebo snížit krevní hladiny některých jiných léků. Patří sem zejména:

- Léky užívané k léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty (nezhoubné zbytnění), jako je alfuzosin.
- Tamoxifen, další léčivý přípravek k léčbě rakoviny prsu.
- Antiarytmika (přípravky k léčbě nepravidelného srdečního rytmu), jako je amiodaron nebo chinidin.
- Antipsychotika (přípravky k léčbě duševních problémů), jako je pimozid nebo kvetiapin.
- Léky užívané ke zlepšení hladin krevních lipidů (tuků), jako je simvastatin nebo lovastatin, pitavastatin, pravastatin nebo rosuvastatin.
- Léky užívané k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi (např. cukrovka), jako je metformin.
- Léky užívané k léčbě srdečních obtíží, jako je digoxin.
- Léky užívané k léčbě plicní arteriální hypertenze (zvýšení tlaku krve v plicních tepnách) a poruch erekce, jako je sildenafil.
- Léky užívané k léčbě nízkého krevního tlaku nebo migrény, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin.
- Některé léky užívané k léčbě epileptických záchvatů nebo které se užívají ke zklidnění nebo anestezii, jako je midazolam.
- Léky užívané k léčbě poruch spánku, jako je triazolam.
- Analgetika (k léčbě bolesti), jako je alfentanil a fentanyl.
- Léky užívané k léčbě gastrointestinálních poruch (týkající se zažívacího traktu), jako je cisaprid.
- Léky užívané k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu, jako je takrolimus, sirolimus a cyklosporin (také užívaný k léčbě zánětu u revmatické artritidy a lupénky).
- Everolimus užívaný u několika typů rakoviny a tuberózní sklerózy (užívaný také k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu).

Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, pokud si nejste jistá, zda Váš lék je jeden z těch zmíněných výše.

Přípravek Kisqali s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Kisqali **nejezte grapefruity nebo potraviny, které obsahují grapefruit, a nepijte šťávu z grapefruitu**. Může to měnit způsob, kterým je přípravek Kisqali zpracováván ve Vašem těle a tím zvýšit množství přípravku Kisqali ve Vaší krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku Kisqali během těhotenství.

Těhotenství a ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět

Přípravek Kisqali nemá být užíván v těhotenství, jelikož může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte mít před zahájením léčby přípravkem Kisqali negativní těhotenský test. Musíte používat účinnou antikoncepci (např. dvoubariérová antikoncepce jako kondom a pesar) během užívání přípravku Kisqali a alespoň 21 dnů po poslední dávce. Zeptejte se svého lékaře na možnosti účinné antikoncepce.

Kojení

Během užívání přípravku Kisqali a alespoň 21 dnů po poslední dávce byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Léčba přípravkem Kisqali může způsobovat únavu, závratě nebo pocit točení hlavy. Proto byste měla být opatrná při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů během léčby přípravkem Kisqali.

Přípravek Kisqali obsahuje sójový lecithin

Jestliže jste alergická na arašídý nebo sóju, neužívejte tento léčivý přípravek.

3. Jak se přípravek Kisqali užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám přesně řeknou kolik tablet a které dny máte přípravek užívat. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Bez předchozí porady s lékařem si neměňte dávku nebo dávkovací schéma.

Nepřekračujte doporučenou dávku předepsanou lékařem.

Kolik přípravku Kisqali užívat

	Doporučená zahajovací dávka přípravku Kisqali	Počet tablet
Časný karcinom prsu	400 mg jednou denně	2 tablety po 200 mg
Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu	600 mg jednou denně	3 tablety po 200 mg

Poznámka: Léčebný cyklus trvá 28 dní. Užívejte přípravek Kisqali jednou denně pouze ve dnech 1 až 21 z 28denního cyklu.
Ve dnech 22 až 28 přípravek Kisqali neužívejte.

- Vnější krabička přípravku Kisqali obsahuje "kalendář", který Vám umožní lépe sledovat každodenní dávku přípravku Kisqali zakroužkováním každé tablety, kterou užijete během 28denního cyklu.

- Lékař Vám přesně sdělí, kolik tablet přípravku Kisqali máte užívat; v některých případech (např. při problémech s játry nebo s ledvinami) Vám může lékař doporučit, abyste užívala nižší dávku přípravku Kisqali.

Je velmi důležité, abyste dodržovala pokyny svého lékaře. Pokud se u Vás objeví některé nežádoucí účinky, může Vám lékař doporučit, abyste snížila dávky, přerušila užívání přípravku Kisqali nebo trvale ukončila léčbu přípravkem Kisqali.

Kdy užívat přípravek Kisqali

Užívejte přípravek Kisqali každý den, jednou denně, ve stejnou dobu, nejlépe ráno. To Vám pomůže si lépe zapamatovat, kdy je třeba lék užívat, a všimnout si jakýchkoli nežádoucích účinků, které se mohou objevit, abyste mohla okamžitě kontaktovat svého lékaře.

Jak užívat přípravek Kisqali

Kisqali tablety se polykají vcelku (tablety se nesmí kousat, drtit nebo dělit před spolknutím). Neužívejte tabletu, která je zlomená, prasklá nebo jinak porušená.

Přípravek Kisqali s jídlem a pitím

Užívejte přípravek Kisqali každý den, jednou denně, ve stejnou dobu, nejlépe ráno. Můžete ho užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jak dlouho užívat přípravek Kisqali

Užívejte přípravek Kisqali jednou denně ve dnech 1 až 21 z 28denního cyklu. Pokračujte s užíváním přípravku Kisqali tak dlouho, jak Vám řekne lékař.

U časného karcinomu prsu se doporučuje délka léčby maximálně 3 roky. U pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu se jedná o dlouhodobou léčbu. Lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek.

Jestliže jste užila více přípravku Kisqali, než jste měla

Jestliže jste omylem užila větší množství tablet nebo pokud někdo jiný nedopatřením užil Váš lék, ihned kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici. Ukažte balení přípravku Kisqali. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Kisqali

Pokud zvrátíte po užití dávky nebo si ji zapomenete vzít, vynechte tento den tuto dávku. Užijte další dávku v obvyklou dobu následující den.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou dávku. Místo toho počkejte až do další plánované dávky a poté si ji vezměte jako obvykle.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Kisqali

Pokud si myslíte, že je dávka příliš vysoká nebo příliš nízká, kontaktujte svého lékaře. Nepřestávejte užívat přípravek Kisqali, dokud Vám to lékař neřekne. Ukončení léčby přípravkem Kisqali může způsobit zhoršení rakoviny.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Přečtěte si pozorně tuto část. Nežádoucí účinky, které mohou být závažné, jsou

uvedeny jako první (“**Některé nežádoucí účinky mohou být závažné**“), následované všemi ostatními nežádoucími účinky (“**Další možné nežádoucí účinky**“) v sestupném pořadí podle frekvence.

Časný karcinom prsu

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Lékař Vás může požádat, abyste užíval(a) nižší dávku přípravku Kisqali, přerušil(a) léčbu nebo ji trvale ukončil(a). Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se během léčby přípravkem Kisqali objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- Horečka, pocení nebo zimnice, kašel, příznaky podobné chřipce, úbytek tělesné hmotnosti, dušnost, krev v hlenu, vředy na těle, teplá nebo bolestivá místa na těle, průjem nebo bolest břicha nebo pocit velké únavy (známky nebo příznaky infekcí). *Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů).*
- Horečka, zimnice, slabost a časté infekce s příznaky jako bolest v hrdle nebo vředy v ústech. Mohou to být známky buď nízké hladiny bílých krvinek (*Velmi časté, mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů*) nebo nízké hladiny lymfocytů, což je specifický typ bílých krvinek (*Časté, mohou postihnout až 1 z 10 pacientů*).
- Abnormální výsledky krevních testů, které poskytují informace o zdraví jater (abnormální jaterní testy). *Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů).*
- Samovolné krvácení nebo tvorba modřin (známky nízké hladiny krevních destiček). *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).*
- Snížená hladina draslíku v krvi, která by mohla vést k poruchám srdečního rytmu. *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).*
- Bolest na hrudi nebo nepříjemné pocity, změny srdečního rytmu (rychlá nebo pomalá srdeční frekvence), bušení srdce, točení hlavy, mdloba, závrať, namodralé rty, dušnost, otoky (edémy) dolních končetin nebo kůže (může se jednat o známky srdečního onemocnění). *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).*
- Únava, svědivá žlutá kůže nebo zežloutnutí očního bělma, pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest v horní pravé části břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo neobvykle snadná tvorba modřin (může se jednat o známky jaterního onemocnění). *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).*
- Zánět plic, doprovázený suchým kašlem, bolestí na hrudi, horečkou, dušností a dýchacími obtížemi (může se jednat o známky intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy, které, pokud jsou závažné, mohou být život ohrožující). *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).*
- Bolest v hrdle nebo vředy v ústech s jednou epizodou horečky alespoň 38,3 °C nebo horečkou nad 38 °C po dobu delší než jednu hodinu a/nebo s infekcí (febrilní neutropenie). *Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů).*

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří následující níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- Bolest v hrdle, rýma, horečka (známky infekce dýchacích cest)
- Bolestivé a časté močení (známky infekce močových cest)
- Pocit na zvracení
- Bolest hlavy
- Únava
- Astenie (slabost)
- Alopecie (ztráta vlasů nebo řídnutí vlasů)
- Průjem
- Zácpa
- Kašel
- Bolest břicha
- Pyrexie (horečka)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Vyrážka
- Závrať nebo točení hlavy
- Únava, bledá kůže (možný příznak nízké hladiny červených krvinek, anemie - chudokrevnosti)
- Zvracení
- Pruritus (svědění)
- Periferní otok (oteklé ruce, kotníky nebo chodidla)
- Dušnost, potíže s dechem
- Stomatitida (vředy v ústech se zánětem dásní)
- Orofaryngeální bolest (bolest v hrdle)
- Snížená hladina vápníku v krvi, která může někdy způsobovat křeče
- Snížená chuť k jídlu
- Abnormální výsledek krevního testu zaměřeného na funkci ledvin (vysoká hladina kreatininu v krvi)

Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Lékař Vás může požádat, abyste užívala nižší dávku přípravku Kisqali, přerušila léčbu nebo ji trvale ukončila. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se během léčby přípravkem Kisqali objeví některý z následujících příznaků:

- Horečka, pocení nebo zimnice, kašel, příznaky podobné chřipce, ztráta tělesné hmotnosti, dušnost, krev v hlenu, vředy na těle, teplá nebo bolestivá místa na těle, průjem nebo bolest břicha nebo pocit velké únavy (známky nebo příznaky infekcí). *Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientek).*
- Horečka, zimnice, slabost a časté infekce s příznaky, jako je bolest v krku nebo vředy v ústech (může se jednat o známky nízké hladiny leukocytů nebo lymfocytů, což jsou druhy bílých krvinek). *Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientek).*
- Abnormální výsledky krevních testů, které poskytují informace o zdraví jater (abnormální jaterní testy). *Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientek).*
- Samovolné krvácení nebo tvorba modřin (známky nízké hladiny krevních destiček). *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientek).*
- Bolest v krku nebo vředy v ústech s jednou epizodou horečky alespoň 38,3 °C nebo horečkou nad 38 °C po dobu delší než jednu hodinu a/nebo s infekcí (febrilní neutropenie). *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientek).*
- Únava, svědivá žlutá kůže nebo žloutnutí očí, pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest v horní pravé straně břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo neobvyklá tvorba modřin (může se jednat o známky jaterního onemocnění). *Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientek).*
- Snížená hladina draslíku v krvi, která by mohla vést k poruchám srdečního rytmu. *Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientek).*
- Bolest na hrudi nebo nepříjemné pocity, změny srdečního rytmu (rychlá nebo pomalá srdeční frekvence), bušení srdce, točení hlavy, mdloby, závrať, namodralé rty, dušnost, otoky dolních končetin nebo kůže (může se jednat o známky srdečního onemocnění). *Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientek).*
- Zánět plic, doprovázený suchým kašlem, bolestí na hrudi, horečkou, dušností a dýchacími obtížemi (může se jednat o známky intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy, které, pokud jsou závažné, mohou být život ohrožující). *Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientek).*
- Závažná infekce se zvýšenou srdeční frekvencí, dušností nebo rychlým dýcháním, horečkou a zimnicí (může se jednat o známky sepse, což je infekce v krevním systému, která může být život ohrožující). *Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientek).*
- Závažná kožní reakce, která může zahrnovat kombinaci některého z následujících příznaků: vyrážka, červená kůže, puchýře vyskytující se na rtech, očích nebo v ústech, odlupující se kůže,

vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (toxická epidermální nekrolýza [TEN]). *Frekvence není známa (četnost nelze z dostupných údajů určit).*

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří následující níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (*mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientek*)

- Únava, bledá kůže (možný příznak nízké hladiny červených krvinek, anemie - chudokrevnosti)
- Bolest v hrdle, rýma, horečka (známky infekce dýchacích cest)
- Bolestivé a časté močení (známky infekce močových cest)
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Závrať nebo točení hlavy
- Dušnost, potíže s dechem
- Kašel
- Pocit na zvracení
- Průjem
- Zvracení
- Zácpa
- Bolest břicha
- Stomatitida (vředy v ústech se zánětem dásní)
- Dyspepsie (podráždění žaludku, poruchy trávení, pálení žáhy)
- Alopecie (ztráta vlasů nebo řidnutí vlasů)
- Vyrážka
- Pruritus (svědění)
- Bolest zad
- Únava
- Periferní otok (oteklé ruce, kotníky nebo chodidla)
- Pyrexie (horečka)
- Astenie (slabost)

Časté (*mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientek*)

- Bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení a průjem (známky gastroenteritidy, což je infekce trávicího traktu)
- Snížená hladina vápníku v krvi, která může někdy způsobovat křeče
- Snížená hladina fosfátu v krvi
- Vertigo (pocit točení)
- Slzení očí
- Suché oči
- Snížená hladina draslíku v krvi, která by mohla vést k poruše srdečního rytmu
- Dysgeuzie (divná chuť v ústech)
- Suchá kůže
- Erytém (zčervenání kůže)
- Vitiligo (ztráta barvy kůže ve skvrnách)
- Orofaryngeální bolest (bolest v hrdle)
- Sucho v ústech
- Abnormální výsledek krevního testu zaměřeného na funkci ledvin (vysoká hladina kreatininu v krvi)

Vzácné (*mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientek*)

- Kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Hlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kisqali uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lékárna: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C) po dobu až 10 měsíců.

Pacient: Uchovávejte při teplotě do 25°C po dobu až 2 měsíců. Uchovávejte v původním obalu.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kisqali obsahuje

- Léčivou látkou je ribociclibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje ribociclibi succinas odpovídající ribociclibum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza; krospovidon (typu A); částečně substituovaná hyprolóza; magnesium-stearát; koloidní bezvodý oxid křemičitý.
Potahová vrstva tablety: černý oxid železitý (E 172); červený oxid železitý (E 172); sójový lecithin (E 322) (viz „Přípravek Kisqali obsahuje sójový lecithin“ v bodě 2); částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol; mastek; oxid titaničitý (E 171); xanthanová klovatina.

Jak přípravek Kisqali vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kisqali je dodáván ve formě potahovaných tablet v blistrech.

Potahované tablety jsou světle šedofialové barvy, bez půlicí rýhy, kulaté, na jedné straně je vyraženo “RIC”, na druhé straně “NVR”.

Dostupné jsou následující velikosti balení: balení obsahující 21, 42 nebo 63 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 63 (3 balení po 21), 126 (3 balení po 42) nebo 189 (3 balení po 63) potahovaných tablet.

Balení přípravku Kisqali obsahující 63 tablet je určeno pro pacientky, které užívají denní dávku 600 mg ribociclibu (3 tablety jednou denně).

Balení přípravku Kisqali obsahující 42 tablet je určeno pro pacientky, které užívají denní dávku 400 mg ribociclibu (2 tablety jednou denně).

Balení přípravku Kisqali obsahující 21 tablet je určeno pro pacientky, které užívají nejnižší denní dávku 200 mg ribociclibu (1 tableta jednou denně).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.