

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisqali 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ηλεκτρική ριμποσικλίμπη, η οποία αντιστοιχεί σε 200 mg ριμποσικλίμπης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,344 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ελαφρώς γκριζωπό βιολετί χρώμα, χωρίς χαραγή, στρογγυλό, κυρτό με στρογγυλεμένα άκρα (κατά προσέγγιση διάμετρος: 11,1 mm), με εσώγλυφη ένδειξη “RIC” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kisqali ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης ή φουλβεστράντη ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία.

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Kisqali θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg (τρία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg) ριμποσικλίμπης μία φορά ημερησίως για 21 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενα από 7 ημέρες αποχής από τη θεραπεία, με αποτέλεσμα ένα πλήρη κύκλο θεραπείας 28 ημερών. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα η ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Το Kisqali θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με 2,5 mg λετροζόλης ή άλλο αναστολέα αρωματάσης ή με 500 mg φουλβεστράντης.

Όταν το Kisqali χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης, ο αναστολέας αρωματάσης θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως συνέχεια κατά τη διάρκεια του κύκλου των 28 ημερών. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) του αναστολέα αρωματάσης για επιπλέον λεπτομέρειες.

Όταν το Kisqali χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φουλβεστράντη, η φουλβεστράντη χορηγείται ενδομυκικά τις ημέρες 1, 15 και 29 και κατόπιν μία φορά το μήνα. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) της φουλβεστράντης για επιπλέον λεπτομέρειες.

Η θεραπεία προ- και περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με τους εγκεκριμένους συνδυασμούς του Kisqali πρέπει επίσης να περιλαμβάνει έναν αγωνιστή LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Το Kisqali μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να παίρνουν τη δόση τους την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Εάν η ασθενής κάνει εμετό μετά από τη λήψη της δόσης ή παραλείψει μία δόση, δεν θα πρέπει να ληφθεί επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφηθείσα δόση θα πρέπει να λαμβάνεται στη συνηθισμένη ώρα.

Τροποποιήσεις δόσης

Η αντιμετώπιση των σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) ενδέχεται να χρήζουν προσωρινής διακοπής της δόσης, μείωσης ή διακοπής της θεραπείας με Kisqali. Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, οι συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες μείωσης της δόσης αναφέρονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης

	Kisqali	
	Δόση	Αριθμός δισκίων 200 mg
Δόση έναρξης	600 mg/ημέρα	3
Πρώτη μείωση δόσης	400 mg/ημέρα	2
Δεύτερη μείωση δόσης	200 mg*ημέρα	1
* Εάν απαιτείται μείωση της δόσης κάτω των 200 mg/ημέρα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.		

Οι πίνακες 2, 3, 4 και 5 συνοψίζουν τις συστάσεις για την προσωρινή διακοπή, μείωση ή οριστική διακοπή της δόσης του Kisqali για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR). Το σχέδιο αντιμετώπισης του κάθε ασθενούς θα πρέπει να κατευθύνεται από την κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού, βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρες αιμοδιάγραμμα (CBC) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali. Μετά από την έναρξη της θεραπείας το πλήρες αιμοδιάγραμμα θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 κύκλους, στην αρχή κάθε ενός από τους επόμενους 4 κύκλους, και στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Πίνακας 2 Τροποποίηση και διαχείριση δόσης – Ουδετεροπενία

	Βαθμού 1 ή 2* (ANC 1.000/mm ³ - ≤ LLN)	Βαθμού 3* (ANC 500 - < 1.000/mm ³)	Βαθμού 3* εμπύρετη ουδετεροπενία**	Βαθμού 4* (ANC < 500/mm ³)
Ουδετεροπενία	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι να ανακάμψει σε βαθμό ≤2. Συνέχιση του Kisqali στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Σε περίπτωση επανεμφάνισης της τοξικότητας βαθμό 3: προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι να ανακάμψει σε βαθμό ≤2, στη συνέχεια συνέχιση του Kisqali και μείωση κατά 1 δοσολογικό επίπεδο.	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι να ανακάμψει σε βαθμό ≤2. Συνέχιση του Kisqali και μείωση κατά 1 δοσολογικό επίπεδο	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι να ανακάμψει σε βαθμό ≤2. Συνέχιση του Kisqali και μείωση κατά 1 δοσολογικό επίπεδο
<p>* Βαθμολόγηση κατά CTCAE έκδοση 4.03 (CTCAE=Συνήθη κριτήρια ορολογίας για τα ανεπιθύμητα συμβάντα)</p> <p>** Ουδετεροπενία βαθμού 3 με ένα πυρετό > 38,3°C (ή πάνω από 38°C για περισσότερο από μία ώρα και/ή ταυτόχρονη λοίμωξη)</p> <p>ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων LLN = κατώτερο φυσιολογικό όριο</p>				

Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (LFT) θα πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali. Μετά από την έναρξη της θεραπείας οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (LFT) θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 κύκλους, στην αρχή κάθε ενός από τους επόμενους 4 κύκλους, και στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Εάν σημειωθούν ανωμαλίες βαθμού ≥ 2 , συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση.

Πίνακας 3 Τροποποίηση και διαχείριση δόσης – Τοξικότητα του ήπατος και των χοληφόρων

	Βαθμού 1* ($> \text{ULN} - 3 \times \text{ULN}$)	Βαθμού 2* (> 3 έως $5 \times \text{ULN}$)	Βαθμού 3* (> 5 έως $20 \times \text{ULN}$)	Βαθμού 4* ($> 20 \times \text{ULN}$)
Αυξήσεις AST και/ή ALT από την αρχική εκτίμηση**, χωρίς αύξηση στην ολική χολερυθρίνη πάνω από $2 \times \text{ULN}$	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.	Αρχική εκτίμηση σε βαθμό < 2 : Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι την ανάκαμψη σε \leq αρχικό βαθμό, στη συνέχεια συνέχιση του Kisqali στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Εάν επανεμφανιστεί ο βαθμός 2, συνεχίστε το Kisqali στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο. Αρχική εκτίμηση βαθμός = 2: Καμία προσωρινή διακοπή της δόσης.	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Kisqali μέχρι την ανάκαμψη σε \leq αρχικό βαθμό, στη συνέχεια συνέχιση στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο. Εάν επανεμφανιστεί ο βαθμός 3, διακόψτε προσωρινά το Kisqali.	Διακόψτε το Kisqali.
Συνδυασμένες αυξήσεις στην AST και/ή ALT με ολική αύξηση της χολερυθρίνης, επί απουσίας χολόστασης	Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ALT και/ή AST $> 3 \times \text{ULN}$ μαζί με ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$ ανεξάρτητα από τον αρχικό βαθμό, διακόψτε το Kisqali.			
* Βαθμολόγηση κατά CTCAE έκδοση 4.03 (CTCAE=Συνήθη κριτήρια ορολογίας για τα ανεπιθύμητα συμβάντα) ** Αρχική εκτίμηση = πριν από την έναρξη της θεραπείας ULN =άνωτερο φυσιολογικό όριο				

Το ΗΚΓ (ECG) θα πρέπει να εκτιμάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali. Μετά από την έναρξη της θεραπείας, το ΗΚΓ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται περίπου στην ημέρα 14 του πρώτου κύκλου και στην αρχή του δεύτερου κύκλου, στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Σε περίπτωση παράτασης του QTcF κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η συχνότερη παρακολούθηση του ΗΚΓ.

Πίνακας 4 Τροποποίηση και διαχείριση δόσης – Παράταση του διαστήματος QT

ΗΚΓ με QTcF > 480 msec	<ol style="list-style-type: none"> 1. Η δόση θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά 2. Εάν η παράταση του QTcF υποχωρήσει σε ≤ 481 msec, συνεχίστε τη θεραπεία στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο 3. Εάν το QTcF ≥ 481 msec επανεμφανιστεί, διακόψτε προσωρινά τη δόση μέχρι το QTcF να υποχωρήσει σε < 481 msec και στη συνέχεια συνεχίστε το Kisqali στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο
ΗΚΓ με QTcF > 500 msec	<p>Εάν το QTcF είναι μεγαλύτερο από 500 msec, διακόψτε το Kisqali μέχρι το QTcF να είναι < 481 msec, στη συνέχεια συνεχίστε το Kisqali στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.</p> <p>Εάν εμφανιστεί παράταση του διαστήματος QTcF μεγαλύτερη από 500 msec ή μεγαλύτερη από μεταβολή 60 msec από την αρχική εκτίμηση σε συνδυασμό με κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας, διακόψτε οριστικά το Kisqali.</p>

Πίνακας 5 Τροποποίηση και διαχείριση δόσης – Άλλες τοξικότητες*

Άλλες τοξικότητες	Βαθμός 1 ή 2**	Βαθμός 3**	Βαθμός 4**
	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας και παρακολούθηση, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι την ανάκαμψη σε βαθμό ≤ 1 , στη συνέχεια συνέχιση του Kisqali στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Εάν επανεμφανιστεί ο βαθμός 3, συνεχίστε το Kisqali στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.	Διακόψτε το Kisqali.
<p>* Αποκλείονται η ουδετεροπενία, η ηπατοτοξικότητα και η παράταση του διαστήματος QT. ** Βαθμολόγηση κατά CTCAE έκδοση 4.03 (CTCAE=Συνήθη κριτήρια ορολογίας για τα ανεπιθύμητα συμβάντα)</p>			

Σε περίπτωση τοξικότητας ανατρέξτε στην ΠΧΠ του συγχορηγούμενου αναστολέα της αρωματάσης, της φουλβεστράντης ή του αγωνιστή LHRH για κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την τροποποίηση της δοσολογίας και άλλες σχετικές με την ασφάλεια πληροφορίες.

Τροποποίηση της δόσης για χρήση του Kisqali με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση εναλλακτικού ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με μικρότερη πιθανότητα αναστολής του CYP3A4. Εάν πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 ταυτόχρονα με τη ριμποσικλίμπη, η δόση του Kisqali θα πρέπει να μειωθεί στα 400 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς των οποίων η δόση είχε μειωθεί στα 400 mg ριμποσικλίμπης μία φορά ημερησίως και στους οποίους η έναρξη συγχορήγησης ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση θα πρέπει να μειωθεί περαιτέρω στα 200 mg.

Σε ασθενείς των οποίων η δόση είχε μειωθεί στα 200 mg ριμποσικλίμπης μία φορά ημερησίως και στους οποίους η έναρξη συγχορήγησης ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 δεν μπορεί αν αποφευχθεί, η θεραπεία με Kisqali πρέπει να διακόπτεται.

Λόγω της ποικιλομορφίας μεταξύ των ασθενών, οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης μπορεί να μην είναι βέλτιστες σε όλες τις ασθενείς. Επομένως, συνιστάται η στενή παρακολούθηση για ενδείξεις τοξικότητας. Εάν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του Kisqali θα πρέπει να αλλάξει στη δόση που χρησιμοποιήθηκε πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα CYP3A4 μετά από τουλάχιστον 5 ημίσειες ζωές του ισχυρού αναστολέα CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με στενή παρακολούθηση των ενδείξεων τοξικότητας καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με το Kisqali στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει μίας μελέτης φαρμακοκινητικής σε υγιή άτομα και μη καρκινοπαθείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη A κατά Child-Pugh). Οι ασθενείς με μέτρια (τάξη B κατά Child-Pugh) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child-Pugh) μπορεί να έχουν αυξημένη (λιγότερο από διπλάσια) έκθεση στη ριμποσικλίμπη και συνιστάται δόση έναρξης 400 mg Kisqali άπαξ ημερησίως. Η ριμποσικλίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kisqali σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Kisqali θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δε θα πρέπει να μασώνται, να συνθλίβονται ή να διασπώνται πριν από την κατάποση. Κανένα δισκίο δε θα πρέπει να καταπίνεται εάν έχει σπάσει, ραγίσει ή δεν είναι κατά τα άλλα ακέραιο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στα φιστίκια, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κρίσιμη σπλαχνική νόσος

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριμποσικλίμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαχνική νόσο.

Ουδετεροπενία

Βάσει της βαρύτητας της ουδετεροπενίας, η θεραπεία με Kisqali μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά σύμφωνα με όσα περιγράφονται στον πίνακα 2 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοχοληφορική τοξικότητα

Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali. Μετά από την έναρξη της θεραπείας, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Βάσει της σοβαρότητας των αυξήσεων της τρανσαμινάσης, η θεραπεία με Kisqali μπορεί να πρέπει να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή διακοπεί οριστικά σύμφωνα με όσα περιγράφονται στον πίνακα 3 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν έχουν οριστεί συστάσεις για τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα AST/ALT σε βαθμό ≥ 3 κατά την αρχική εκτίμηση.

Παράταση του διαστήματος QT

Στη μελέτη E2301 (MONALEESA-7), παρατηρήθηκε μια αύξηση του διαστήματος QTcF >60 msec από την αρχική τιμή σε 14/87 (16,1%) των ασθενών που ελάμβαναν Kisqali συν ταμοξιφαίνη και σε 18/245 (7,3%) των ασθενών που ελάμβαναν Kisqali συν έναν μη στεροειδή αναστολέα της αρωματάσης (NSAI). Δεν συνιστάται η χρήση του Kisqali σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Το ΗΚΓ θα πρέπει να εκτιμάται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία με Kisqali θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε ασθενείς με τιμές QTcF κάτω από 450 msec. Το ΗΚΓ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται περίπου στην ημέρα 14 του πρώτου κύκλου και στην αρχή του δεύτερου κύκλου, στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Θα πρέπει να υπάρξει κατάλληλη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών ορού (συμπεριλαμβανομένου του καλίου, του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου) πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά την έναρξη των πρώτων 6 κύκλων και στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Τυχόν μη φυσιολογικές τιμές θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kisqali.

Η χρήση του Kisqali θα πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς που διατρέχουν ήδη ή μπορεί να διατρέξουν σημαντικό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς:

- με σύνδρομο μακρού QT
- με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ασταθούς στηθάγχης και βραδυαρρυθμίας
- με ανωμαλίες ηλεκτρολυτών.

Η χρήση του Kisqali με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc και/ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QTcF (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.1). Εάν η θεραπεία με ισχυρό αναστολέα CYP3A45 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 400 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Βάσει της παρατηρηθείσας παράτασης του διαστήματος QT κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία με Kisqali μπορεί να πρέπει να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή διακοπεί οριστικά σύμφωνα με όσα περιγράφονται στον πίνακα 4 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Υποστρώματα CYP3A4

Η ριμποσικλίμπη είναι ένας ισχυρός CYP3A4 αναστολέας στη δόση των 600 mg μία φορά ημερησίως και μέτριος CYP3A4 αναστολέας στη δόση των 400 mg μία φορά ημερησίως. Για αυτό το λόγο η ριμποσικλίμπη μπορεί να αλληλεπιδράσει με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό των υποστρωμάτων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ΠΧΠ του άλλου προϊόντος σχετικά με τις συστάσεις για συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όσο λαμβάνουν Kisqali και για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Λεκιθίνη σόγιας

Το Kisqali περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Οι ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στα φιστίκια ή τη σόγια δεν πρέπει να παίρνουν Kisqali (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ουσίες, οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριμποσικλίμπης στο πλάσμα

Η ριμποσικλίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την ενζυμική δραστηριότητα του CYP3A4 ενδέχεται να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της ριμποσικλίμπης. Η συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) μαζί με εφάπαξ δόση 400 mg ριμποσικλίμπης αύξησε την έκθεση της ριμποσικλίμπης (AUC_{inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) σε υγιά άτομα 3,2 και 1,7 φορές, αντίστοιχα, σε σχέση με την εφάπαξ χορήγηση δόσης 400 mg μόνο ριμποσικλίμπης. Η C_{max} και η AUC_{last} για το LEQ803 (κύριος μεταβολίτης της ριμποσικλίμπης που αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 10% της γονικής έκθεσης) μειώθηκε κατά 96% και 98%, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των ακόλουθων πρέπει να αποφεύγεται: κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ποζακοναζόλη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βεραπαμίλη και βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με μικρότερη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4 και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη ριμποσικλίμπη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Εάν η συγχορήγηση του Kisqali με ισχυρό αναστολέα CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του Kisqali θα πρέπει να μειωθεί όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα γι' αυτές τις προσαρμογές της δόσης. Λόγω της ποικιλομορφίας μεταξύ των ασθενών, οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης μπορεί να μην είναι βέλτιστες σε όλες τις ασθενείς. Επομένως, συνιστάται στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη ριμποσικλίμπη. Σε περίπτωση σχετιζόμενης με τη ριμποσικλίμπη τοξικότητας, η δόση θα πρέπει να τροποποιηθεί ή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να αποδράμει η τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Εάν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, μετά από τουλάχιστον 5 ημίσεις ζωές του αναστολέα CYP3A4 (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του εν λόγω αναστολέα), η δόση του Kisqali θα πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που χρησιμοποιήθηκε πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα CYP3A4.

Οι βασισμένες στη φυσιολογία φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις υπέδειξαν ότι σε δόση ριμποσικλίμπης 600 mg ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 (ερυθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τη C_{max} σταθερής κατάστασης και την AUC της ριμποσικλίμπης κατά 1,2 και 1,3 φορές, αντίστοιχα. Για τους ασθενείς των οποίων η δόση ριμποσικλίμπης μειώθηκε σε 400 mg την ημέρα, η αύξηση της C_{max} σταθερής κατάστασης και της AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 1,4 και 2,1 φορές αντίστοιχα. Η επίδραση της δόσης των 200 mg την ημέρα, η αύξηση προβλέφθηκε να είναι 1,7 και 2,8 φορές αντίστοιχα. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της ριμποσικλίμπης με ήπιους ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη ριμποσικλίμπη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να αποφύγουν τα γκρέιπφρουτ ή τον χυμό τους. Αυτά είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στη ριμποσικλίμπη.

Οι ουσίες, οι οποίες ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ριμποσικλίμπης στο πλάσμα

Η συγχρόνηση του ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως για 14 ημέρες) μαζί με εφάπαξ δόση 600 mg ριμποσικλίμπης μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} κατά 89% και 81%, αντίστοιχα, σε σχέση με την εφάπαξ χορήγηση δόσης 600 mg μόνο ριμποσικλίμπης σε υγιή άτομα. Η C_{max} του LEQ803 αυξήθηκε κατά 1,7 φορές και η AUC_{inf} μειώθηκε κατά 27%, αντίστοιχα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της φαινοϊίνης, της ριφαμπικίνης, της καρβαμαζεπίνης και του βοτάνου St. John (*Hypericum perforatum*). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχρόνησης εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4.

Η επίδραση ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A4 στην έκθεση στη ριμποσικλίμπη δε έχει μελετηθεί. Οι βασισμένες στη φυσιολογία φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις υπέδειξαν ότι ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 (εφαβιρένζη) μπορεί να μειώσει τη C_{max} και την AUC της ριμποσικλίμπης σταθερής κατάστασης κατά 51% και 70%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου η ταυτόχρονη χρήση μέτριων CYP3A4 επαγωγέων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση και συνεπώς σε κίνδυνο για μειωμένη αποτελεσματικότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριμποσικλίμπη στα 400 mg ή στα 200 mg μία φορά την ημέρα.

Ουσίες, των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβάλλονται από το Kisqali

Η ριμποσικλίμπη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μπορεί να αλληλεπιδρά με φαρμακευτικά υποστρώματα που μεταβολίζονται από το CYP3A4, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις του ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος στον ορό.

Η συγχρόνηση της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4) με πολλαπλές δόσεις Kisqali (400 mg) αύξησε την έκθεση της μιδαζολάμης κατά 280% (3,8 φορές) σε υγιή άτομα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο μιδαζολάμης. Οι προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν βασισμένα στη φυσιολογία φαρμακοκινητικά μοντέλα έδειξαν ότι το Kisqali στην κλινικά σχετική δόση των 600 mg αναμένεται να αυξήσουν την AUC της μιδαζολάμης κατά 5,2 φορές. Επομένως, σε γενικές γραμμές, όταν η ριμποσικλίμπη συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να γίνει παραπομπή στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος για άλλες συστάσεις σχετικά με τη συγχρόνηση με αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.4). Η δόση του ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων της αλφεντανίλης, της κυκλοσπορίνης, του everolimus, της φεντανύλης, του sirolimus και του tacrolimus, μπορεί να πρέπει να μειωθεί καθώς η ριμποσικλίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεσή τους.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριμποσικλίμπης σε δόση 600 mg μαζί με τα ακόλουθα υποστρώματα του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται: αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, κουετιαπίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλδεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη.

Η συγχορήγηση καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP3A2) με πολλαπλές δόσεις Kisqali (400 mg) αύξησε την έκθεση της καφεΐνης κατά 20% (1,2 φορές) σε υγιή άτομα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο καφεΐνης. Στην κλινικά σχετική δόση των 600 mg, οι προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν μοντέλα PBPK προέβλεψαν μόνο ασθενείς ανασταλτικές επιδράσεις της ριμποσικλίμπης στα υποστρώματα του CYP1A2 (αύξηση < 2 φορές στην AUC).

Ουσίες που είναι υποστρώματα μεταφορέων

In vitro αξιολογήσεις υπέδειξαν ότι η ριμποσικλίμπη έχει δυνατότητα αναστολής της δράσης των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 και BSEP. Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση για τοξικότητα κατά τη διάρκεια παράλληλης θεραπείας με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων που παρουσιάζουν στενό θεραπευτικό δείκτη, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων της διγοξίνης, της πιβαστατίνης, της πραβαστατίνης, της ροσουβαστατίνης και της μετοφορμίνης.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-τροφής

Το Kisqali μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH

Η ριμποσικλίμπη εμφανίζει υψηλή διαλυτότητα σε ή κάτω από pH 4,5 και σε βιολογικά σχετικά μέσα (σε pH 5,0 και 6,5). Η συγχορήγηση της ριμποσικλίμπης με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH δεν αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην απορρόφηση της ριμποσικλίμπης στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού και μη-διαμερισματική φαρμακοκινητική ανάλυση.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ριμποσικλίμπη και τη λετροζόλη

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν υπέδειξαν φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ριμποσικλίμπη και τη λετροζόλη μετά από τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ριμποσικλίμπη και την αναστροζόλη

Δεδομένα από μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο μαστού δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της ριμποσικλίμπης και της αναστροζόλης μετά από τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ριμποσικλίμπη και τη φουλβεστράντη

Δεδομένα από μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο μαστού δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντική επίδραση της φουλβεστράντης στην έκθεση στη ριμποσικλίμπη μετά από τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ριμποσικλίμπη και την ταμοξιφαίνη

Δεδομένα από μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο μαστού κατέδειξαν ότι η έκθεση στην ταμοξιφαίνη ήταν αυξημένη περίπου στο διπλάσιο μετά τη συγχορήγηση ριμποσικλίμπης και ταμοξιφαίνης.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ριμποσικλίμη και τα από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ την ριμποσικλίμης και των από του στόματος αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6)

Αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QT

Η συγχρόνηση του Kisqali με φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστή δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT όπως είναι τα αντι-αρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της αμιωδαρόνης, της δισοπυραμίδης, της προκαϊναμίδης, της κινιδίνης και της σοταλόλης), και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της χλωροκίνης, της αλοφαντρίνης, της κλαριθρομυκίνης, της σιπροφλοξασίνης, της λεβοφλοξασίνης της αξιθρομυκίνης της αλοπεριδόλης, της μεθαδόνης, της μοξιφλοξασίνης, της βεπριδίλης, της πριμοζίδης και της ενδοφλέβιας ονδανσετρόνης) θα πρέπει να αποφεύγεται Επίσης δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται το Kisqali σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Η κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να επαληθευτεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν Kisqali πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. αντισύλληψη με διπλό φραγμό) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Kisqali.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Με βάση ευρήματα σε ζώα, η ριμποσικλίμη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Kisqali δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ριμποσικλίμη περνά στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της ριμποσικλίμης στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις της ριμποσικλίμης στην παραγωγή γάλακτος. Η ριμποσικλίμη και οι μεταβολίτες της πέρασαν άμεσα στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Kisqali δεν πρέπει θηλάσουν για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ριμποσικλίμης στη γονιμότητα. Με βάση μελέτες σε ζώα, η ριμποσικλίμη μπορεί να βλάψει την γονιμότητα σε άρρενες με δυνατότητα αναπαραγωγής (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Kisqali μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που παρουσιάσουν κόπωση ζάλη ή ίλιγγο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kisqali (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η συνολική αξιολόγηση της ασφάλειας του Kisqali βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.065 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Kisqali σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N=582 σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης και N=483 σε συνδυασμό με φουλβεστράντη) και οι οποίοι περιλήφθηκαν στις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες Φάσης III (MONALEESA-2, MONALEESA-7 υποομάδα NSAI και MONALEESA-3) στον θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στη θεραπεία με Kisqali στο σύνολο των συγκεντρωτικών δεδομένων των μελετών Φάσης III ήταν 16,5 μήνες με το 61,7% των ασθενών να έχουν εκτεθεί για ≥ 12 μήνες.

Μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως αιτίας, σημειώθηκε στο 37,3% των ασθενών που έλαβαν Kisqali στις μελέτες Φάσης III ανεξαρτήτως του συνδυασμού και οριστική διακοπή αναφέρθηκε στο 7,0% των ασθενών που ελάμβαναν Kisqali και κάθε συνδυασμό στις κλινικές μελέτες Φάσης III.

Οι συχνότερες ADR και οι συχνότερες ADR βαθμού 3/4 (οι οποίες αναφέρθηκαν σε συχνότητα $\geq 20\%$ και $\geq 2\%$, αντίστοιχα) στα συγκεντρωτικά δεδομένα για τις οποίες η συχνότητα του Kisqali συν κάθε συνδυασμό υπερβαίνει τη συχνότητα του εικονικού φαρμάκου μαζί με κάθε συνδυασμό ήταν λοιμώξεις, ουδετεροπενία, λευκοπενία, κεφαλαλγία, βήχας οσφυαλγία, ναυτία, κόπωση, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, αλωπεκία, και εξάνθημα και λοιμώξεις, ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, λεμφοπενία, υποφωσφαταιμία και έμετος, αντίστοιχα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες Φάσης III (πίνακας 6) παρατίθενται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Μέσα σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις τρεις κλινικές μελέτες Φάσης III

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοιμώξεις ¹	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Ουδετεροπενία, λευκοπενία αναιμία, Λεμφοπενία, Θρομβοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μειωμένη όρεξη Υπασβεσταμία, υποκαλσιαιμία, υποφωσφαταιμία	Πολύ συχνές Συχνές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Κεφαλαλγία, ζάλη	Πολύ συχνές
Ίλιγγος	Συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	
Αυξημένη δακρύρροια, ξηροφθαλμία	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	
Συγκοπή	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Δύσπνοια, βήχας	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακός πόνος ² Δυσγευσία, δυσπεψία	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατοτοξικότητα ³	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αλωπεκία, εξάνθημα ⁴ , κνησμός Ερύθημα, ξηροδερμία, λεύκη	Πολύ συχνές Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Οσφυαλγία	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Κόπωση, περιφερικό οίδημα, εξασθένηση, πυρεξία	Πολύ συχνές
Ξηροστομία, στοματοφαρυγγικός πόνος	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	
Παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ⁵ Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, μειωμένο βάρος, παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	Πολύ συχνές Συχνές
¹ Λοιμώξεις: ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του αναπνευστικού, γαρτεντερίτιδα, σήψη (<1%). ² Κοιλιακός πόνος: κοιλιακός πόνος, πόνος άνω κοιλίας. ³ Ηπατοτοξικότητα: ηπατοκυτταρική βλάβη, φαρμακογενής ηπατική βλάβη (<1%), ηπατοτοξικότητα, ηπατική ανεπάρκεια, αυτοάνοση ηπατίτιδα (μεμονωμένο περιστατικό). ⁴ Εξάνθημα: εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα. ⁵ Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας: Αυξημένη ALT, αυξημένη AST, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία ήταν η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια (73,7%) και μείωση βαθμού 3 ή 4 στον αριθμό των ουδετεροφίλων (βάσει των εργαστηριακών ευρημάτων) αναφέρθηκε στο 58,6% των ασθενών που έλαβαν Kisqali και κάθε συνδυασμό στις μελέτες Φάσης III.

Μεταξύ των ασθενών που είχαν βαθμού 2, 3 ή 4 ουδετεροπενία, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 16 ημέρες, για τους ασθενείς που είχαν συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή του βαθμού ≥ 3 (σε ομαλοποίηση ή βαθμό < 3) ήταν 12 ημέρες στα σκέλη θεραπείας του Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό μετά από προσωρινή διακοπή ή/και μείωση ή/και οριστική διακοπή της θεραπείας. Η εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 1,4% περίπου των ασθενών που εκτέθηκαν σε Kisqali στις μελέτες Φάσης III. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να αναφέρουν άμεσα τυχόν πυρετό.

Βάσει της βαρύτητάς της, η ουδετεροπενία αντιμετωπίστηκε με εργαστηριακή παρακολούθηση, προσωρινή και/ή οριστική διακοπή της δόσης. Η προσωρινή διακοπή της θεραπείας λόγω ουδετεροπενίας ήταν χαμηλή (0,8%) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατοχοληφορική τοξικότητα

Στις κλινικές μελέτες Φάσης III, συμβάντα ηπατοχοληφορικής τοξικότητας εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στα σκέλη θεραπείας του Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό συγκριτικά με τα σκέλη του εικονικού φαρμάκου συν οποιονδήποτε συνδυασμό (23,2% έναντι 16,5%, αντίστοιχα), με περισσότερα συμβάντα βαθμού 3/4 να αναφέρονται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό (11,4% έναντι 5,4%, αντίστοιχα). Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τρανσαμινάσες. Αναφέρθηκαν αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 στην ALT (9,7% έναντι 1,5%) και στην AST (6,7% έναντι 2,1%) στα σκέλη του Kisqali και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Ταυτόχρονες αυξήσεις της ALT ή της AST πάνω από τρεις φορές επί το ανώτατο φυσιολογικό όριο και της ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερες από δύο φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο, με φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, επί απουσίας χολόστασης σημειώθηκαν σε 6 ασθενείς (4 ασθενείς στη Μελέτη A2301 [MONALEESA-2], οι οποίοι ανέκαμψαν σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 154 ημερών και 2 ασθενείς στην μελέτη F2301 [MONALEESA-3], οι οποίοι ανέκαμψαν σε φυσιολογικά επίπεδα σε 121 και 532 ημέρες, αντίστοιχα, μετά τη διακοπή του Kisqali). Δεν αναφέρθηκαν τέτοια περιστατικά στη μελέτη E2301 (MONALEESA-7).

Αναφέρθηκαν προσωρινές διακοπές και/ή προσαρμογές της δόσης λόγω συμβάντων ηπατοχοληφορικής τοξικότητας στο 10,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό, κυρίως λόγω αυξημένης ALT (6,9%) και/ή αυξημένης AST (6,1%). Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό λόγω μη φυσιολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας ή ηπατοτοξικότητας σημειώθηκε στο 2,3% και 0,4% των ασθενών αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στις κλινικές μελέτες Φάσης III το 83,2% (89/107) των αυξήσεων της ALT ή της AST βαθμού 3 ή 4 σημειώθηκε μέσα στους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. Μεταξύ των ασθενών που είχαν βαθμού 3 ή 4 αύξηση της ALT/AST, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 85 ημέρες για τα σκέλη του Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή (ομαλοποίηση ή βαθμό ≤ 2) ήταν 22 ημέρες στα σκέλη του Kisqali συν οποιονδήποτε συνδυασμό.

Παράταση QT

Στην μελέτη E2301 (MONALEESA-7), η παρατηρηθείσα μέση αύξηση QTcF από την αρχική τιμή ήταν περίπου 10 msec υψηλότερη στην υποομάδα της ταμοξιφαίνης συν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με την υποομάδα του NSAI συν εικονικό φάρμακο, καταδεικνύοντας ότι η ταμοξιφαίνη μόνη είχε ένα αποτέλεσμα παράτασης του διαστήματος QTcF το οποίο μπορεί να συνεισέφερε στις τιμές του QTcF που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του Kisqali συν ταμοξιφαίνη. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, παρατηρήθηκε αύξηση του διαστήματος QTcF >60 msec από την αρχική τιμή σε 6/90 (6,7%) των ασθενών που λάμβαναν ταμοξιφαίνη και σε κανέναν από τους ασθενείς που ελάμβαναν NSAI (βλ. παράγραφο 5.2). Αύξηση του διαστήματος QTcF >60 msec από την αρχική τιμή παρατηρήθηκε σε 14/87 (16,1%) των ασθενών που ελάμβαναν Kisqali συν ταμοξιφαίνη και σε 18/245 (7,3%) των ασθενών που ελάμβαναν Kisqali συν NSAI. Δεν συνιστάται η χρήση του Kisqali σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη. (βλ. παράγραφο 5.1).

Στις κλινικές μελέτες Φάσης III, το 8,4% των ασθενών στα σκέλη του Kisqali συν αναστολέα της αρωματάσης ή φουλβεστράντη και το 3,2% στα σκέλη του εικονικού φαρμάκου συν αναστολέα της αρωματάσης ή φουλβεστράντη είχαν τουλάχιστον ένα συμβάν παράτασης του διαστήματος QT (συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT στο ΗΚΓ και της συγκοπής). Η εξέταση των δεδομένων του ΗΚΓ έδειξε ότι 14 ασθενείς (1,3%) είχαν τιμή QTcF > 500 msec μετά από την αρχική εκτίμηση, και 59 ασθενείς (5,6%) είχαν αύξηση >60 msec από την αρχική εκτίμηση στα διαστήματα QTcF. Δεν έχουν αναφερθούν περιστατικά ριποειδούς ταχυκαρδίας. Προσωρινές διακοπές/προσαρμογές της δόσης έχουν αναφερθεί στο 2,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kisqali συν αναστολέα της αρωματάσης ή φουλβεστράντη λόγω παράτασης του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και συγκοπής.

Η ανάλυση των δεδομένων του ΗΚΓ έδειξε 52 ασθενείς (4,9%) και 11 ασθενείς (1,4%) με τουλάχιστον μία τιμή QTcF > 480 msec μετά από την αρχική εκτίμηση για τα σκέλη του Kisqali συν αναστολέα της αρωματάσης ή φουλβεστράντη και για τα σκέλη του εικονικού φαρμάκου συν αναστολέα της αρωματάσης ή φουλβεστράντη, αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που είχαν παράταση του QTcF > 480 msec, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 15 ημέρες ανεξαρτήτως του συνδυασμού και οι αλλαγές αυτές ήταν αναστρέψιμες με προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με περιστατικά υπερδοσολογίας με το Kisqali που έχουν αναφερθεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως είναι η ναυτία και ο έμετος. Επιπρόσθετα, μπορεί να εμφανιστεί αιματολογική (π.χ. ουδετεροπενία, θρομβοπενία) τοξικότητα και πιθανή παράταση του QTc. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση γενικών υποστηρικτικών μέτρων, εφόσον είναι απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE42

Μηχανισμός δράσης

Η ριμποσικλίμπη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της εξαρτώμενης από την κυκλίνη κινάσης (CDK) 4 και 6 που οδηγεί σε τιμές 50% αναστολής (IC₅₀) 0,01 (4,3 ng/ml) και 0,039 μM (16.9 ng/ml) σε βιοχημικές δοκιμασίες, αντίστοιχα. Οι κινάσες αυτές ενεργοποιούνται κατά τη δέσμευση στις D-κυκλίνες και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στα μονοπάτια σηματοδότησης που οδηγούν στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το σύμπλεγμα κυκλίνης D-CDK4/6 ρυθμίζει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου μέσω της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (pRb).

In vitro, η ριμποσικλίμπη μείωσε τη φωσφορυλίωση του pRb, οδηγώντας σε διακοπή στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου, και μείωσε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού. *In vivo*, η μονοθεραπεία με ριμποσικλίμπη οδήγησε σε υποχώρηση του όγκου, η οποία συσχετίστηκε με αναστολή της φωσφορυλίωσης του pRb.

Σε *in vivo* μελέτες που χρησιμοποιούν προερχόμενο από τον ασθενή θετικό στον υποδοχέα οιστρογόνων μοντέλο ξενομοσχεύματος καρκίνου του μαστού, οι συνδυασμοί ριμποσικλίμπης και αντι-οιστρογόνων (δηλ. λετροζόλη) οδήγησαν σε ανώτερη αναστολή της ανάπτυξης του όγκου με διατηρημένη υποτροφή του όγκου και καθυστερημένη εκ νέου ανάπτυξη του όγκου μετά από τη διακοπή της δόσης συγκριτικά με κάθε ουσία ως μονοθεραπεία. Επιπρόσθετα, η *in vivo* αντινεοπλασματική δραστηριότητα της ριμποσικλίμπης σε συνδυασμό με fulvestrant αξιολογήθηκε σε ποντίκια με ανοσολογική ανεπάρκεια που έφεραν ξενομοσχεύματα ZR751 ER+ ανθρώπινου καρκίνου του μαστού και ο συνδυασμός με φουλβεστράντη είχε ως αποτέλεσμα πλήρη αναστολή ανάπτυξης όγκου.

Κατά τον έλεγχο σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού με γνωστή κατάσταση ER, η ριμποσικλίμη έδειξε ότι είναι αποτελεσματικότερη στις ER+ κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις ER- σειρές. Στα προκλινικά μοντέλα που εξετάστηκαν μέχρι τώρα, απαιτήθηκε άθικτη pRb για τη δραστηριότητα της ριμποσικλίμης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Συνελέγησαν διαδοχικά τριπλά ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση για να αξιολογηθεί η επίδραση της ριμποσικλίμης στο διάστημα QTc σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Μία φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική ανάλυση συμπεριέλαβε συνολικά 997 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριμποσικλίμη σε δόσεις που κυμαίνονται από 50 έως 1.200 mg, συμπεριλαμβανομένων 193 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριμποσικλίμη 600 mg. Η ανάλυση έδειξε ότι η ριμποσικλίμη προκαλεί εξαρτώμενες από τη συγκέντρωση αυξήσεις στο διάστημα QTc. Η εκτιμώμενη μέση μεταβολή στο QTcF από την αρχική εκτίμηση για 600 mg Kisqali σε συνδυασμό με NSAI ή φουλβεστράντη ήταν 22,0 msec (90% CI: 20,56, 23,44) και 23,70 msec (90% CI: 22,31, 25,08) αντίστοιχα στη γεωμετρική μέση C_{max} σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με 34,7 msec (90% CI: 31,64, 37,78) σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (βλ. παράγραφο 4.4)

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Το Kisqali αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης III στη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς, HER2-αρνητικό, προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία για την προχωρημένη νόσο σε συνδυασμό με λετροζόλη έναντι μονοθεραπείας με λετροζόλη.

Συνολικά 668 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στη λήψη είτε Kisqali 600 mg και λετροζόλης (n=334) είτε εικονικού φαρμάκου και λετροζόλης (n=334), με διαστρωμάτωση ανάλογα με την παρουσία ηπατικών και/ή πνευμονικών μεταστάσεων (Ναι [n=292 (44%)] έναντι Όχι [n=376 (56%)]). Τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισοσκελισμένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Το Kisqali χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 600 mg ημερησίως για 21 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 7 ημέρες εκτός θεραπείας σε συνδυασμό με λετροζόλη 2,5 mg άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες. Οι ασθενείς δεν επιτρέπονταν να διασταυρωθούν από το εικονικό φάρμακο σε Kisqali κατά τη διάρκεια της μελέτης ή μετά από εξέλιξη της νόσου.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν μέση ηλικία 62 ετών (εύρος 23 έως 91). Το 44,2% των ασθενών είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, συμπεριλαμβανομένων 69 ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν Καυκάσιοι (82,2%), Ασιάτες (7,6%) και Μαύροι (2,5%). Όλοι οι ασθενείς είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Στο σκέλος του Kisqali το 43,7% των ασθενών είχε λάβει χημειοθεραπεία σε νεοεπικουρικές ή επικουρικές συνθήκες και το 52,4% είχε λάβει αντιορμονική θεραπεία σε νεοεπικουρικές ή επικουρικές συνθήκες πριν από την ένταξη στη μελέτη. Το 34,1% των ασθενών είχε *de novo* νόσο. Το 20,7% των ασθενών είχε μόνο οστική νόσο-και το 59,0% των ασθενών είχε σπλαχνική νόσο. Ασθενείς με προηγούμενη (νεο)επικουρική θεραπεία με αναστροζόλη ή λετροζόλη έπρεπε να είχαν ολοκληρώσει αυτή τη θεραπεία τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση στη μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ικανοποιήθηκε στην προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από την παρατήρηση του 80% των συμβάντων-στόχων επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς όγκους (RECIST έκδοση 1.1), βάσει της εκτίμησης του ερευνητή στον πλήρη πληθυσμό (όλοι οι τυχαιοποιημένους ασθενείς), και με επιβεβαίωση από τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική εκτίμηση.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στους ασθενείς που έλαβαν Kisqali συν λετροζόλη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν λετροζόλη στο σύνολο πλήρους ανάλυσης (λόγος κινδύνου 0,556 95% CI: 0,429, 0,720, τιμή $p=0,00000329$ μονόπλευρου διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank) με κλινικά σημαντική επίδραση θεραπείας.

Τα δεδομένα της γενικής κατάστασης της υγείας/QoL έδειξαν μη σχετική διαφορά ανάμεσα στο σκέλος Kisqali συν λετροζόλη και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν λετροζόλη.

Μια ωριμότερη ενημέρωση των δεδομένων αποτελεσματικότητας (καταληκτική ημερομηνία: 02 Ιανουαρίου 2017) παρέχεται στους πίνακες 7 και 8.

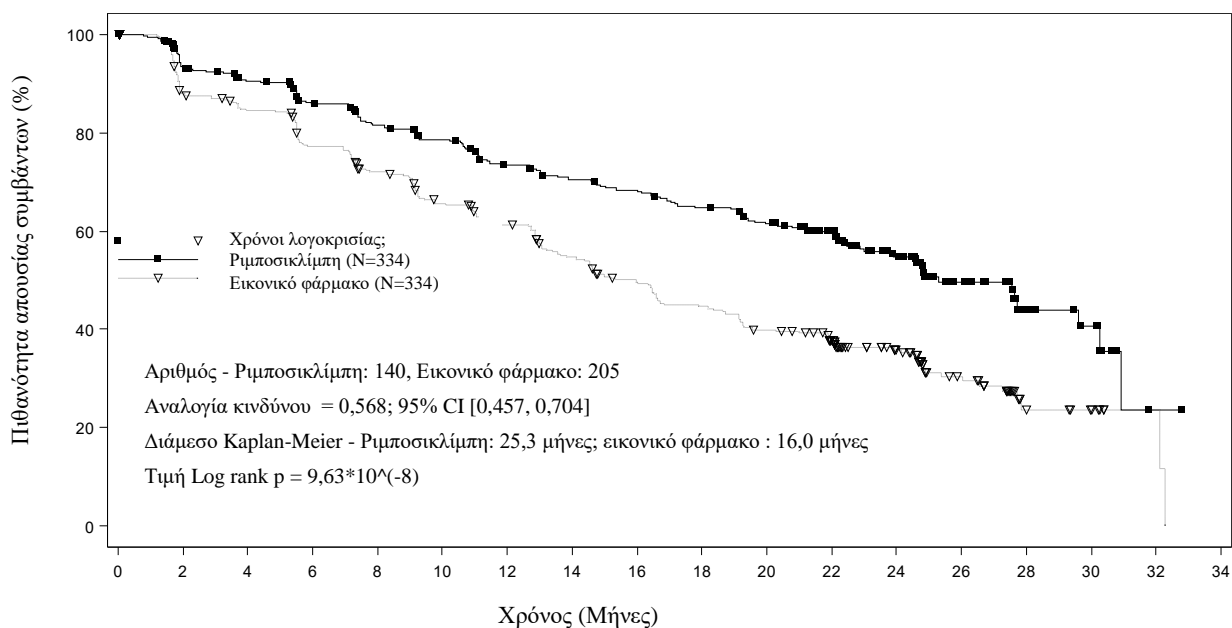
Η διάμεση PFS ήταν 25,3 μήνες (95% CI: 23,0, 30,3) για τους ασθενείς που έλαβαν ριμποσικλίμπη συν λετροζόλη και 16,0 μήνες (95% CI: 13,4, 18,2) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν λετροζόλη. Το 54,7% των ασθενών που έλαβε ριμποσικλίμπη συν λετροζόλη εκτιμήθηκε ότι δεν είχε εξέλιξη της νόσου στους 24 μήνες συγκριτικά με το 35,9% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν λετροζόλη.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση (OS) ανάμεσα στο σκέλος του Kisqali συν λετροζόλη και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν λετροζόλη (HR 0,746 [95% CI: 0,517, 1,078]). Τα δεδομένα της συνολικής επιβίωσης (OS) εξακολουθούν να είναι ανώριμα.

Πίνακας 7 MONALEESA-2 - Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (PFS) βάσει της ακτινολογικής εκτίμησης ερευνητή (καταληκτική ημερομηνία: 02 Ιανουαρίου 2017)

	Ενημερωμένη ανάλυση (καταληκτική ημερομηνία: 02 Ιανουαρίου 2017)	
	Kisqali μαζί με λετροζόλη N=334	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη N=334
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεση PFS [μήνες] (95% ΔΕ)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,568 (0,457-0,704)	
τιμή p^a	$9,63 \times 10^{-8}$	
ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών		
^a Η τιμή p λαμβάνεται από τον μονόπλευρο στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank.		

Εικόνα 1 MONALEESA-2 - Διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS βάσει της εκτίμησης του ερευνητή καταληκτική ημερομηνία 02 Ιανουαρίου 2017)



Αριθμός ασθενών που παραμένουν σε κίνδυνο	
Χρόνος	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
Ριμποσικλίμητη	334 294 277 257 240 227 207 196 188 176 164 132 97 46 17 11 1 0
εικονικό φάρμακο	334 279 265 239 219 196 179 156 138 124 110 93 63 34 10 7 2 0

Πραγματοποιήθηκε μία σειρά από προκαθορισμένες αναλύσεις PFS υποομάδας βάσει προγνωστικών παραγόντων και αρχικών χαρακτηριστικών προκειμένου να διερευνηθεί η εσωτερική συνέπεια της επίδρασης της θεραπείας. Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου υπέρ του σκέλους του Kisqali συν λετροζόλη σε όλες τις υποομάδες μεμονωμένων ασθενών σε επίπεδο ηλικίας, φυλής, προηγούμενης επικουρικής ή νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ή ορμονικών θεραπειών, ηπατικής και/ή πνευμονικής εμπλοκής και μεταστατικής νόσου μόνο στα οστά. Αυτό ήταν εμφανές για τους ασθενείς με ηπατικές και/ή πνευμονικές μεταστάσεις (HR 0,561 [95% CI: 0,424, 0,743], διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου [mPFS] 24,8 μήνες για το Kisqali συν λετροζόλη έναντι 13,4 μηνών για τη λετροζόλη μόνο) ή χωρίς ηπατικές και/ή πνευμονικές μεταστάσεις (HR 0,597 [95% CI: 0,426, 0,837], mPFS 27,6 μήνες έναντι 18,2 μηνών).

Τα ενημερωμένα αποτελέσματα για τη συνολική ανταπόκριση και τα ποσοστά κλινικού οφέλους εμφανίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8 MONALEESA-2 - Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ORR, CBR) βάσει της εκτίμησης ερευνητή (καταληκτική ημερομηνία: 02 Ιανουαρίου 2017)

Ανάλυση	Kisqali + λετροζόλη (%, 95% ΔΕ)	Εικονικό φάρμακο + λετροζόλη (%, 95% ΔΕ)	Τιμή p ^c
Σύνολο πλήρους ανάλυσης	N=334	N=334	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^a	42,5 (37,2, 47,8)	28,7 (23,9, 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Ποσοστό κλινικού οφέλους^b	79,9 (75,6, 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο	N=257	N=245	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^a	54,5 (48,4, 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Ποσοστό κλινικού οφέλους^b	80,2 (75,3, 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

^a ORR: Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης = ποσοστό ασθενών με πλήρη ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση
^b CBR: Ποσοστό κλινικού οφέλους = ποσοστό ασθενών με πλήρη ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση (+ σταθερή νόσο ή μη πλήρη ανταπόκριση/μη εξέλιξη της νόσου ≥24 εβδομάδες)
^c Οι τιμές p προέκυψαν από μονόπλευρο έλεγχο χ τετράγωνο Cochran-Mantel-Haenszel

Μελέτη CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Το Kisqali αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική κλινική μελέτη Φάσης III στη θεραπεία προ και περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) προχωρημένο καρκίνο του μαστού σε συνδυασμό με έναν NSAI ή ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με NSAI ή ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη. Οι ασθενείς στην MONALEESA-7 δεν είχαν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία στο πλαίσιο του προχωρημένου καρκίνου του μαστού.

Συνολικά 672 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε Kisqali 600 mg συν NSAI/ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη (n=335) είτε εικονικό φάρμακο συν NSAI/ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη (n=337) και διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με: την παρουσία ηπατικών και/ή πνευμονικών μεταστάσεων (Ναι [n=344 (51,2%)] έναντι Όχι [n=328 (48,8%)]), προηγούμενη χημειοθεραπεία για προχωρημένη νόσο (Ναι [n=120 (17,9%)] έναντι Όχι [n=552 (82,1%)] και συνοδό ενδοκρινικό συνδυασμό (NSAI και γκοσερελίνη [n=493 (73,4%)] έναντι ταμοξιφαίνης και γκοσερελίνης [n=179 (26,6%)]). Τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Το Kisqali χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 600 mg την ημέρα για 21 διαδοχικές ημέρες ακολουθούμενες από 7 ημέρες εκτός θεραπείας σε συνδυασμό με NSAI (λετροζόλη 2.5 mg ή αναστροζόλη 1 mg) ή ταμοξιφαίνη (20 mg) από του στόματος μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες και γκοσερελίνη (3,6 mg) υποδορίως κάθε 28 ημέρες μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Δεν επιτράπη στους ασθενείς να μεταπηδήσουν σε Kisqali κατά τη διάρκεια της μελέτης ή μετά από επιδείνωση της νόσου. Η αλλαγή του συνοδού ενδοκρινικού συνδυασμού δεν επιτράπη επίσης.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν διάμεση ηλικία 44 ετών (εύρος 25 έως 58) και 27,7% των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν νεότερες των 40 ετών. Οι πλειοψηφία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν Καυκάσιες (57,7%), Ασιάτισσες (29,5%) ή Μαύρες (2,8%) και σχεδόν όλες οι ασθενείς (99,0%) είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Πριν από την ένταξη στη μελέτη, από αυτές τις 672 ασθενείς, 14% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για

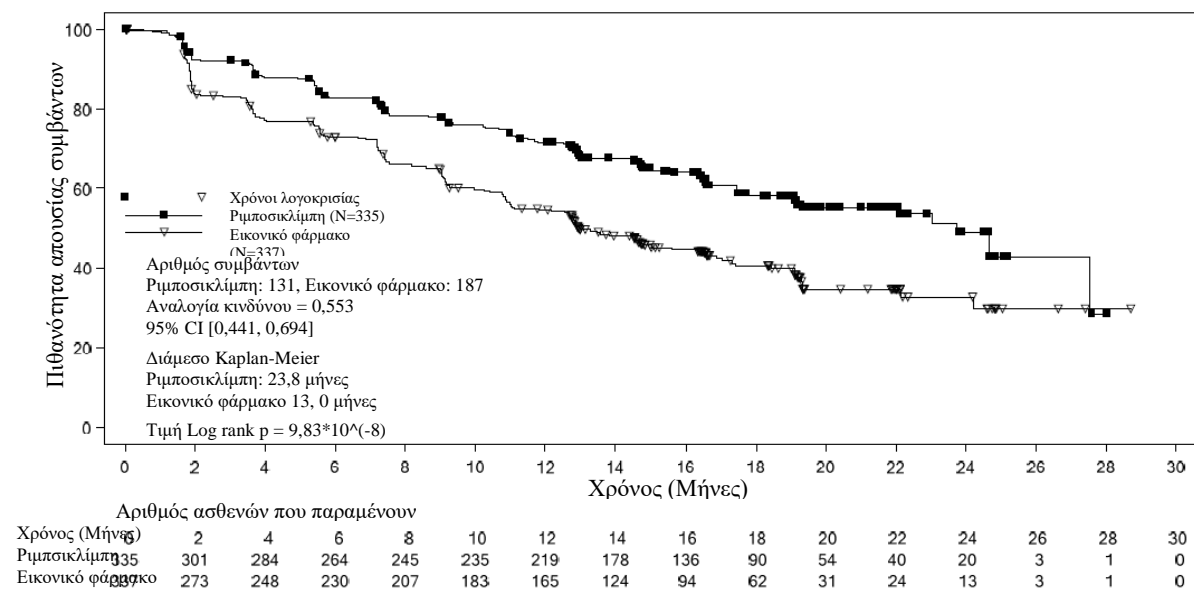
μεταστατική νόσο, 32,6% των ασθενών είχαν λάβει χημειοθεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας και 18,0% στο πλαίσιο νεοεπικουρικής θεραπείας, 39,6% είχαν λάβει ενδοκρινική θεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας και 0,7% στο πλαίσιο νεοεπικουρικής θεραπείας. Στην μελέτη E2301 40,2% των ασθενών 40,2% των ασθενών είχε *de novo* μεταστατική νόσο, 23,7% είχε μόνο οστική νόσο και 56,7% είχε σπλαγχνική νόσο.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά την πρωτογενή ανάλυση που έγινε μετά από 318 περιστατικά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει της εκτίμησης του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 στο πλαίσιο πλήρους ανάλυσης (όλες οι τυχαιοποιημένες ασθενείς) Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας υποστηρίχθηκαν από τα αποτελέσματα της PFS που βασίστηκαν σε τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ραδιολογική εκτίμηση. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης κατά το χρόνο της πρωτογενούς ανάλυσης PFS ήταν 19,2 μήνες.

Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας επέδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε ασθενείς που ελάμβαναν Kisqali συν NSAΙ/ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη σε σύγκριση με ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο συν NSAΙ/ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη (αναλογία κινδύνου 0,553, 95% CI: 0,441, 0,694, μονόπλευρα διαστρωματωμένη log rank test τιμή $p = 9,83 \times 10^{-8}$) με κλινικά ουσιαστική επίδραση θεραπείας. Η διάμεση PFS ήταν 23,8 μήνες (95% CI: 19,2, NE) για ασθενείς υπό θεραπεία με Kisqali συν NSAΙ/ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη και 13,0 μήνες (95% CI: 11,0, 16,4) για ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν NSAΙ/ταμοξιφαίνη συν γκοσερελίνη.

Η κατανομή της PFS συνοψίζεται στην καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS στην εικόνα 2.

Εικόνα 2 MONALEESA-7 - Διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS στον συνολικό πληθυσμό βάσει της εκτίμησης του ερευνητή



Τα αποτελέσματα της PFS με βάση την τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ραδιολογική εκτίμηση μιας τυχαία επιλεγμένης υποομάδας από περίπου 40% των τυχαιοποιημένων ασθενών υποστήριξε τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας με βάση την εκτίμηση του ερευνητή. (αναλογία κινδύνου 0,427; 95% CI: 0,288, 0,633).

Κατά το χρόνο της κύριας ανάλυσης της PFS τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης δεν ήταν ώριμα με 89 (13%) θανάτους HR 0,916 [95% CI: 0,601, 1,396]).

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (OSS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1 ήταν υψηλότερο στο σκέλος του Kisqali (40,9%, 95% CI: 35,6, 46,2) σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (29,7%, 95% CI: 24,8, 34,6, p=0.00098). Το ποσοστό κλινικού οφέλους που παρατηρήθηκε (CBR) ήταν υψηλότερο στο σκέλος του Kisqali (79,1%, 95% CI: 74,8:83,5) σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (69,7%; 95% CI: 64,8:74,6, p=0,002).

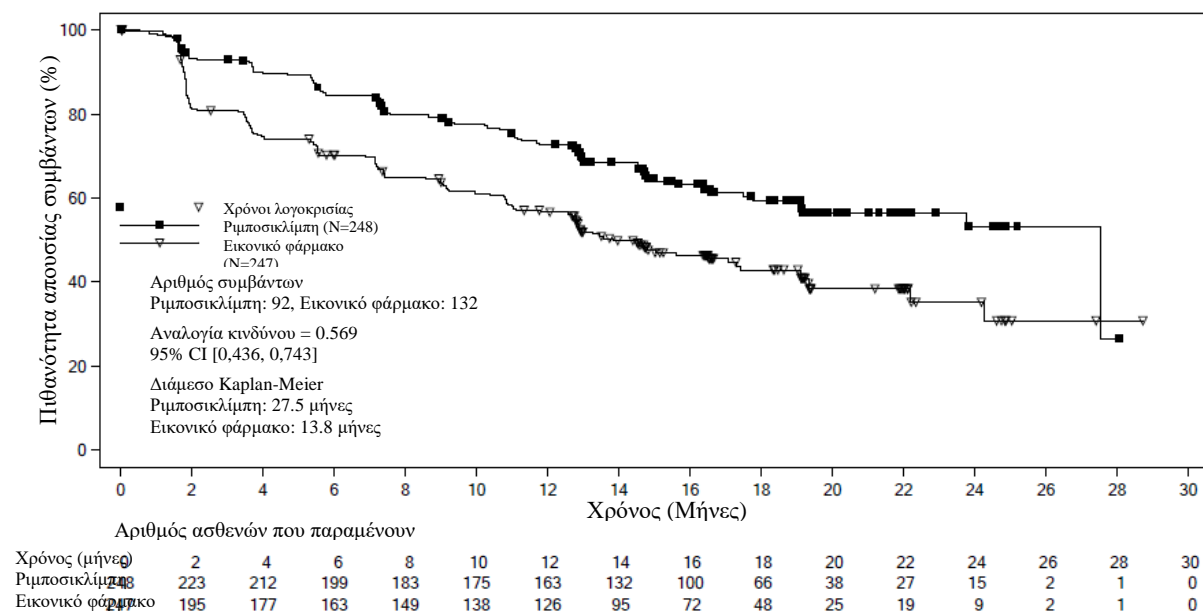
Στην προκαθορισμένη υποομάδα ανάλυσης των 495 ασθενών που είχαν λάβει Kisqali ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με NSAI και γκοσερελίνη, η διάμεση PFS ήταν 27,5 μήνες (95% CI: 19,1, NE) στην υποομάδα του Kisqali συν NSAI και 13,8 μήνες (95% CI: 12,6, 17,4) στην υποομάδα του εικονικού φαρμάκου συν NSAI [HR: 0,569; 95% CI: 0,436, 0,743]. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 9 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 9 MONALEESA-7 – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (PFS) σε ασθενείς που έλαβαν NSAI

	Kisqali συν NSAI συν γκοσερελίνη N=248	Εικονικό φάρμακο συν NSAI συν γκοσερελίνη N=247
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^α		
Διάμεση PFS [μήνες] (95% CI)	27,5 (19,1, NE)	13,8 (12,6 – 17,4)
Αναλογία (95% CI)	0,569 (0,436, 0,743)	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, NE = δεν μπορεί να υπολογιστεί.
^α – PFS με βάση την ραδιολογική αξιολόγηση του ερευνητή

Εικόνα 3 MONALEESA-7 – Διάγραμμα Kaplan-Meier για την PFS με βάση της εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς που έλαβαν NSAI



Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 MONALEESA-7 – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ORR, CBR) με βάση την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς που έλαβαν NSAI

Ανάλυση	Kisqali συν NSAI συν γκοσερελίνη (% , 95% CI)	Εικονικό φάρμακο συν NSAI συν γκοσερελίνη (% , 95% CI)
Πλήρες σύνολο ανάλυσης	N=248	N=247
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR)^a	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
Ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR)^b	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο	N=192	N=199
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^a	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
Ποσοστό κλινικού οφέλους^b	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)
^a ORR: Αναλογία ασθενών με πλήρη ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση		
^b CBR: Αναλογία ασθενών με πλήρη ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση + (σταθερή νόσος ή μη πλήρης ανταπόκριση/Μη εξελισσόμενη νόσος ≥ 24 εβδομάδες)		

Τα αποτελέσματα στην υποομάδα του Kisqali συν NSAI ήταν σταθερά σε όλες τις υποομάδες ηλικίας, φυλής, προηγούμενης επικουρικής/νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ή ορμονικών θεραπειών, εμπλοκής ήπατος ή/και πνευμόνων και μεταστατικής ασθένειας μόνο των οστών.

Μελέτη CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Το Kisqali αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική κλινική μελέτη Φάσης III στη θεραπεία ανδρών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα, αρνητικό σε HER2 προχωρημένο καρκίνο μαστού οι οποίοι είχαν λάβει μόνο μία ή καμία γραμμή προηγούμενης ενδοκρινικής θεραπείας, σε συνδυασμό με φουλβεστράντη έναντι μόνο φουλβεστράντης.

Συνολικά 726 θήλειες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν είτε Kisqali 600 mg και φουλβεστράντη (n=484) είτε εικονικό φάρμακο και φουλβεστράντη (n=242), διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την παρουσία ηπατικών ή/και πνευμονικών μεταστάσεων (Ναι [n= 351 (48,3%)] έναντι Όχι [n=375 (51,7%)] και σύμφωνα με προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (Α [n=354 (48,8%)] έναντι Β [n=372 (51,2%)]). Τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Kisqali 600 mg ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν από του στόματος καθημερινά για 21 διαδοχικές ημέρες ακολουθούμενες από 7 ημέρες εκτός θεραπείας σε συνδυασμό με φουλβεστράντη 500 mg ενδομυϊκά μία φορά τη ημέρα τις Ημέρες 1 και 15 στον Κύκλο 1 και την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου 28-ημερών. Οι ασθενείς δεν επιτρέπονταν να μεταπηδήσουν από το εικονικό φάρμακο στο Kisqali κατά τη διάρκεια της μελέτης ή μετά από εξέλιξη της νόσου.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη είχαν διάμεση ηλικία 63 ετών (εύρος 31 έως 89). Το 46% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω περιλαμβανομένων 13,8% ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Οι ασθενείς που περιλαμβάνονταν ήταν Καυκάσιοι (85,3%) Ασιάτες (8,7%) ή Μαύροι (0,7%) και σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ασθενείς πρώτης και δεύτερης γραμμής εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη (εκ των οποίων 19,1% είχε *de novo* μεταστατική νόσο) Πριν την είσοδο στη μελέτη το 42,7% των ασθενών είχαν λάβει χημειοθεραπεία σε επικουρικό πλαίσιο και 13,1% σε νεοεπικουρικό πλαίσιο, ενώ 58,5% είχαν λάβει ενδοκρινική θεραπεία σε επικουρικό πλαίσιο και 1,4% σε νεοεπικουρικό πλαίσιο και 21% είχε λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Στην μελέτη F2301 21,2% είχε μόνο οστική νόσο και 60,5% είχε σπλαχνική νόσο.

Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο κατά την πρωτογενή ανάλυση που έγινε μετά από 361 περιστατικά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει της εκτίμησης του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 στο πλαίσιο πλήρους ανάλυσης (όλοι οι τυχαίοι ασθενείς) Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας υποστηρίχθηκαν από τα αποτελέσματα της PFS που βασίστηκαν σε τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ραδιολογική εκτίμηση. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης κατά το χρόνο της πρωτογενούς ανάλυσης PFS ήταν 20,4 μήνες.

Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε ασθενείς που ελάμβαναν Kisqali συν φουλβεστράντη σε σύγκριση με ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη στην πλήρη ανάλυση των δεδομένων (αναλογία κινδύνου 0,593, 95% CI: 0,480, 0,732, μονόπλευρα διαστρωματωμένη log rank test τιμή p 4.1×10^{-7}), με εκτιμώμενη μείωση του σχετικού κινδύνου εξέλιξης ή θανάτου 41% υπέρ του κλάδου του Kisqali συν φουλβεστράντη.

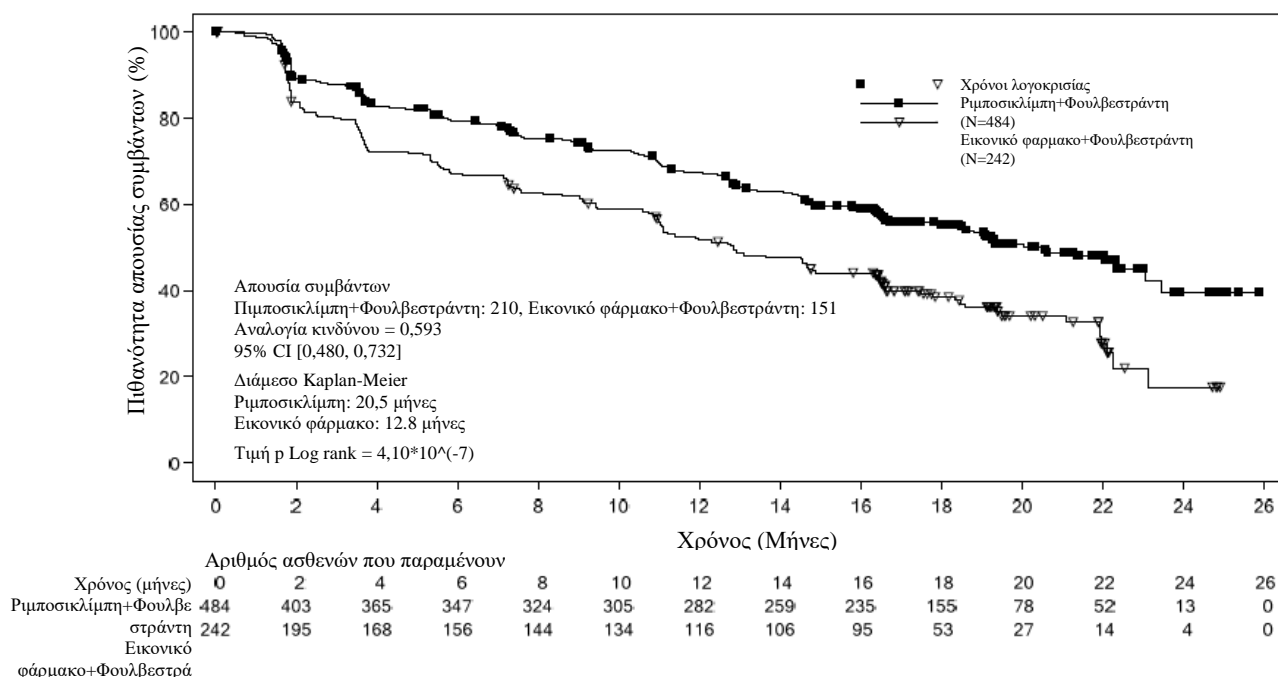
Η διάμεση PFS ήταν 20,5 μήνες (95% CI: 18,5, 23,5) για τους ασθενείς υπό θεραπεία με Kisqali συν φουλβεστράντη και 12,8 μήνες (95% CI: 10,9, 16,3) για τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη.

Η κατανομή της PFS συνοφίζεται στον Πίνακα 11 και την καμπύλη Kaplan-Meier για το PFS στην Εικόνα 4

Πίνακας 11 MONALEESA-3 – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (PFS) με βάση την ραδιολογική εκτίμηση του ερευνητή

	Kisqali συν φουλβεστράντη N=484	Εικονικό φάρμακο συν fulvestrant N=242
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεση PFS [μήνες] (95% CI)	20,5 (18,5 – 23,5)	12,8 (10,9 – 16,3)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,593 (0,480 to 0,732)	
Τιμή p^a	0,0000410	
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=Αριθμός ασθενών. NE = Δεν μπορεί να υπολογιστεί.		
^a η τιμή p λαμβάνεται από την διαστρωματωμένη μονόπλευρα δοκιμασία log-rank.		

Εικόνα 4 MONALEESA-3 – διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS με βάση την εκτίμηση του ερευνητή



Τα αποτελέσματα της PFS με βάση την τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ραδιολογική εκτίμηση μιας τυχαία επιλεγμένης υποομάδας από περίπου 40% των τυχαιοποιημένων ασθενών υποστήριξε τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας με βάση την εκτίμηση του ερευνητή. (αναλογία κινδύνου 0,492; 95% CI: 0,345, 0,703).

Κατά το χρόνο της κύριας ανάλυσης της PFS τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης δεν ήταν ώριμα με 120 (16,5%) θανάτους HR 0,670; [95% CI: 0,465, 0,964].

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Table 12 MONALEESA-3 – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ORR, CBR) με βάση την εκτίμηση του ερευνητή

Ανάλυση	Κισqali συν φουλβεστράνη (%, 95% CI)	Εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράνη (%, 95% CI)
Πλήρες σύνολο ανάλυσης	N=484	N=242
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR)^a	32,4 (28,3, 36,6)	21,5 (16,3, 26,7)
Ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR)^b	70,2 (66,2, 74,3)	62,8 (56,7, 68,9)
Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο	N=379	N=181
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^a	40,9 (35,9, 45,8)	28,7 (22,1, 35,3)
Ποσοστό κλινικού οφέλους^b	69,4 (64,8, 74,0).	59,7 (52,5, 66,8)

^aORR: Αναλογία ασθενών με πλήρη ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση
^bCBR: Αναλογία ασθενών με πλήρη ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση + (σταθερή νόσος ή μη πλήρης ανταπόκριση/Μη εξελισσόμενη νόσος ≥24 εβδομάδες)

Στην υποομάδα των ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία στο πλαίσιο μεταστατικής/προχωρημένης νόσου, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,577 (95% CI: 0,415, 0,802), με διάμεση PFS που δεν επιτεύχθηκε στον κλάδο του Kisqali και 18,3 μήνες (95% CI: 14,8, 23,1) στον κλάδο που εικονικού φαρμάκου.

Στην υποομάδα των ασθενών που είχαν λάβει έως μία γραμμή θεραπείας για μεταστατική/προχωρημένη νόσο, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,565 (95% CI: 0,428, 0,744), με διάμεση PSF 14,6 μήνες (95% CI: 12,5, 18,5) και 9,1 μήνες (95% CI: 6,1, 11,1) στους κλάδους του Kisqali και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Μέσα σε αυτή την υποομάδα, η αναλογία κινδύνου για τους ασθενείς δεύτερης γραμμής που είχαν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένο καρκίνο μαστού ήταν 0,539 (95% CI: 0,333, 0,873), με διάμεση PFS 18,8 μήνες (95% CI: 12,5, NE) και 11,4 μήνες (95% CI: 3,7, 16,3) στα σκέλη του Kisqali και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα

Αναλογίες κινδύνου με βάση ανάλυση προκαθορισμένων υποομάδων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kisqali συν φουλβεστράντη έδειξαν σταθερό όφελος σε διαφορετικές υποομάδες περιλαμβανομένων της ηλικίας, προηγούμενης θεραπείας (πρώιμης ή προχωρημένης), προηγούμενης επικουρικής/νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ή ορμονικών θεραπειών, ηπατικής ή/και πνευμονικής εμπλοκής και οστικής-μόνο μεταστατικής νόσου.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από το σύνολο των ασθενών που έλαβαν Kisqali στις μελέτες MONALEESA-2 and MONALEESA-3, αντιπροσωπευτικά ποσοστά ασθενών ήταν στην ηλικίας ≥ 65 ετών και ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Συνολικά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια είτε την αποτελεσματικότητα του Kisqali μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kisqali σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ριμποσικλίμπης διερευνήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μετά από του στόματος ημερήσιες δόσεις 50 mg έως 1.200 mg. Τα υγιή άτομα έλαβαν εφάπαξ από του στόματος δόσεις που κυμαίνονταν από 400 mg σε 600 mg ή επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις (8 ημέρες) στα 400 mg.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριμποσικλίμπης δεν είναι γνωστή.

Ο χρόνος έως την επίτευξη C_{max} (T_{max}) μετά από την από του στόματος χορήγηση της ριμποσικλίμπης ήταν μεταξύ 1 και 4 ωρών. Η ριμποσικλίμπη εμφάνισε ελαφρώς υπεραναλογικές αυξήσεις στην έκθεση (C_{max} και AUC) στο υπό έλεγχο δοσολογικό εύρος (50 έως 1.200 mg). Μετά από επαναλαμβανόμενη άπαξ ημερησίως δοσολόγηση, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε γενικά μετά από 8 ημέρες και η ριμποσικλίμπη συσσωρεύτηκε με γεωμετρικό μέσο λόγο συσσώρευσης 2,51 (εύρος: 0,97 έως 6,40).

Επίδραση της τροφής

Συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας, η από του στόματος χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων εφάπαξ δόσης 600 mg ριμποσικλίμπης με πλούσιο σε λίπη, πλούσιο σε θερμίδες γεύμα δεν είχε επίδραση στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της ριμποσικλίμπης.

Κατανομή

Η δέσμευση της ριμποσικλίμπης σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν περίπου 70% και ήταν ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση (από 10 έως 10.000 ng/ml). Η ριμποσικλίμπη κατανέμονταν αντίστοιχα ανάμεσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και το πλάσμα με μέσο *in vivo* λόγο αίματος-πλάσματος 1,04. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}/F) ήταν 1.090 L βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Βιομετασχηματισμός

In vitro και *in vivo* μελέτες υπέδειξαν ότι η ριμποσικλίμπη αποβάλλεται πρωτίστως μέσω ηπατικού μεταβολισμού κυρίως μέσω του CYP3A4 στους ανθρώπους. Μετά από την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 600 mg [^{14}C] ριμποσικλίμπης σε ανθρώπους, τα κύρια μεταβολικά μονοπάτια για τη ριμποσικλίμπη περιελάμβαναν την οξειδωση (απαλκυλίωση, C και/ή N-οξυγόνωση, οξειδωση (-2H)) και συνδυασμούς αυτών. Τα φάσης II συζεύγματα των μεταβολιτών φάσης I της ριμποσικλίμπης περιελάμβαναν τη N-ακετυλίωση, τη θείωση, τη σύζευξη κυστεΐνης, τη γλυκοζυλίωση και τη γλυκουρονιδίωση. Η ριμποσικλίμπη ήταν η κύρια προερχόμενη από το φάρμακο οντότητα στην κυκλοφορία στο πλάσμα. Οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες περιελάμβαναν τον μεταβολίτη M13 (CCI284, N-υδροξυλίωση), M4 (LEQ803, N-απομεθυλίωση), και M1 (δευτερογενές γλυκουρονίδιο). Η κλινική δραστηριότητα (σε φαρμακολογικό επίπεδο και επίπεδο ασφάλειας) της ριμποσικλίμπης οφείλονταν κυρίως στο γονικό φάρμακο, με αμελητέα συμβολή από τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες.

Η ριμποσικλίμπη μεταβολίζονταν εκτενώς με το αμετάβλητο φάρμακο να αντιστοιχεί στο 17,3% και 12,1% της δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο μεταβολίτης LEQ803 ήταν ένας σημαντικός μεταβολίτης στα απομακρυνόμενα προϊόντα και αντιστοιχούσε περίπου σε 13,9% και 3,74% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Εντοπίστηκαν αρκετοί άλλοι μεταβολίτες τόσο στα κόπρανα όσο και στα ούρα σε μικρές ποσότητες ($\leq 2,78\%$ της χορηγηθείσας δόσης).

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση αποτελεσματική ημίσεια ζωή στο πλάσμα (βάσει του λόγου συσσώρευσης) ήταν 32,0 ώρες (63% CV) και η γεωμετρική μέση φαινόμενη από του στόματος κάθαρση (CL/F) ήταν 25,5 l/hr (66% CV) σε σταθερή κατάσταση στα 600 mg σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Η γεωμετρική μέση φαινόμενη τελική ημίσεια ζωή στο πλάσμα ($T_{1/2}$) της ριμποσικλίμπης ποικίλλει από 29,7 έως 54,7 ώρες και ο γεωμετρικός μέσος όρος CL/F της ριμποσικλίμπης ποίκιλλε από 39,9 έως 77,5 l/ώρα στα 600 mg στις μελέτες σε υγιή άτομα.

Η ριμποσικλίμπη και οι μεταβολίτες της απομακρύνονταν κυρίως μέσω των κοπράνων, με μικρή συμβολή από τη νεφρική οδό. Σε 6 υγιή αρρένα άτομα, μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση [^{14}C] ριμποσικλίμπης, το 91,7% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε σε διάστημα 22 ημερών. Τα κόπρανα ήταν η μείζων οδός απέκκρισης (69,1%) με το 22,6% της δόσης να ανακτάται στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ριμποσικλίμπη εμφάνισε ελαφρώς υπεραναλογικές αυξήσεις στην έκθεση (C_{max} και AUC) στο δοσολογικό εύρος των 50 mg έως 1.200 mg μετά από εφάπαξ δόση και επαναλαμβανόμενες δόσεις. Αυτή η ανάλυση περιορίζεται από τα μικρά μεγέθη του δείγματος για τις περισσότερες από τις δοσολογικές κοορτές με την πλειοψηφία των δεδομένων να προέρχεται από την κοορτή της δόσης των 600 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιελάμβανε 77 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($eGFR \geq 90$ ml/λεπτό/1,73 m²), 76 ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR$ 60 έως < 90 ml/λεπτό/1,73 m²) και 35 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR$ 30 έως < 60 ml/λεπτό/1,73 m²), η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της ριμποσικλίμπης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της ριμποσικλίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει μίας φαρμακοκινητικής μελέτης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμιά επίδραση στην έκθεση της ριμποσικλίμπης (βλ. παράγραφο 4.2). Η μέση έκθεση για τη ριμποσικλίμπη αυξήθηκε λιγότερο από 2 φορές στους ασθενείς με μέτρια (γεωμετρικός μέσος λόγος [GMR]: 1,50 για C_{max}, 1,32 για AUC_{inf}) και σοβαρή (GMR: 1,34 για C_{max}, 1,29 για AUC_{inf}) ηπατική δυσλειτουργία. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που περιελάμβανε 160 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και φυσιολογική ηπατική λειτουργία και 47 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της ριμποσικλίμπης, υποστηρίζοντας περαιτέρω τα ευρήματα της ειδικής μελέτης για την ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση ηλικίας, βάρους, φύλου και φυλής

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους ή του φύλου στη συστηματική έκθεση της ριμποσικλίμπης που θα απαιτούσαν προσαρμογή της δόσης. Τα δεδομένα για τις διαφορές στη φαρμακοκινητική λόγω της φυλής είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα.

Δεδομένα αλληλεπίδρασης in vitro

Επίδραση της ριμποσικλίμπης στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

In vitro, η ριμποσικλίμπη είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας των CYP1A2, CYP2E1 και CYP3A4/5 και ένας χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A4/5, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. *In vitro* εκτιμήσεις κατέδειξαν ότι η ριμποσικλίμπη δεν έχει δυνατότητα να αναστείλει τις δραστηριότητες των CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η ριμποσικλίμπη δεν έχει δυνατότητα χρονοεξαρτώμενης αναστολής των CYP1A2, CYP2C9 και CYP2D6.

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ριμποσικλίμπη δεν έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει επαγωγή των ενζύμων UGT ή των ενζύμων του CYP CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 μέσω PXR. Επομένως, το Kisqali δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τα υποστρώματα αυτών των ενζύμων. Τα *in vitro* δεδομένα δεν είναι επαρκεί ώστε να αποκλειστεί η δυνατότητα η ριμποσικλίμπη να προκαλέσει την επαγωγή του CYP2B6 μέσω CAR.

Επίδραση των μεταφορέων στη ριμποσικλίμπη

Η ριμποσικλίμπη είναι υπόστρωμα για την P-gb *in vitro*, αλλά με βάση δεδομένα ισοζυγίου μάζας η αναστολή της P-gr ή του BCRP δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την έκθεση στη ριμποσικλίμπη σε θεραπευτικές δόσεις. Η ριμποσικλίμπη δεν είναι υπόστρωμα των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης OATP1B1, OATP1B3 ή OCT-1 *in vitro*.

Επίδραση της ριμποσικλίμπης στους μεταφορείς

In vitro αξιολογήσεις υπέδειξαν ότι η ριμποσικλίμπη έχει δυνατότητα αναστολής της δράσης των μεταφορέων φαρμάκων P-gr, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 και BSEP. Η ριμποσικλίμπη δεν ανέστειλε τη δράση των OAT1, OAT3 ή MRP2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις *in vitro*.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Φαρμακολογικά δεδομένα ασφάλειας

In vivo μελέτες καρδιακής ασφάλειας σε σκύλους έδειξαν σχετιζόμενη με τη δόση και τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QTc σε έκθεση που θα αναμενόταν να επιτευχθεί σε ασθενείς μετά από τη συνιστώμενη δόση των 600 mg. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα πρόκλησης περιπτώσεων πρώιμων κοιλιακών συστολών (PVC) σε αυξημένες εκθέσεις (περίπου 5 φορές την αναμενόμενη C_{max}).

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (σχήμα 3 εβδομάδων θεραπείας/1 εβδομάδα εκτός θεραπείας) διάρκειας έως και 27 εβδομάδων σε αρουραίους και έως 39 εβδομάδων σε σκύλους, αποκάλυψαν ότι το ηπατοχοληφορικό σύστημα (υπερπλαστικές μεταβολές, χολόσταση και χολόλιθοι υπό μορφή άμμου και συμπυκνωμένη χολή) ως το κύριο όργανο-στόχο της τοξικότητας της ριμποσικλίμπης. Τα όργανα-στόχοι που σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της ριμποσικλίμπης σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης περιλαμβάνουν τον μυελό των οστών (υποκυτταροβρίθεια), το λεμφικό σύστημα (εξάντληση λεμφικού ιστού), το εντερικό βλεννογόνο (ατροφία), το δέρμα (ατροφία), τα οστά (μειωμένος οστικός σχηματισμός), τους νεφρούς (ταυτόχρονη εκφύλιση και αναγέννηση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων) και τους όρχεις (ατροφία). Πέρα από τις ατροφικές μεταβολές που παρατηρούνται στους όρχεις, οι οποίες έδειξαν τάση αναστρεψιμότητας, όλες οι άλλες μεταβολές ήταν πλήρως αναστρέψιμες μετά από περίοδο χωρίς θεραπεία 4-εβδομάδων. Η έκθεση στη ριμποσικλίμπη στα ζώα σε μελέτες τοξικότητας ήταν γενικά μικρότερη από ή ίση με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις 600 mg/day (βάσει της AUC).

Αναπαραγωγική τοξικότητα/γονιμότητα

Η ριμποσικλίμπη εμφάνισε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση σε δόσεις που δεν έδειξαν μητρική τοξικότητα σε αρουραίους ή κονίλους. Μετά από προγεννητική έκθεση, αυξημένη επίπτωση απώλειας μετά την εμφύτευση και μειωμένο βάρος εμβρύων παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και η ριμποσικλίμπη ήταν τερατογόνος σε κουνέλια σε εκθέσεις χαμηλότερες από ή 1,5 φορές την έκθεση στον άνθρωπο, αντίστοιχα, στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 600 mg/ημέρα με βάση την AUC.

Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος συνοδευόμενο από σκελετικές μεταβολές που θεωρήθηκαν παροδικές και/ή σχετίζονταν με μικρότερο εμβρυϊκό βάρος. Στους κονίλους, υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη-όπως προκύπτει από την αυξημένη συχνότητα εμβρυϊκών ανωμαλιών (δυσπλασιών και εξωτερικών, σπλαγχνικών και σκελετικών παραμορφώσεων) και εμβρυϊκής ανάπτυξης (χαμηλότερο εμβρυϊκό βάρος). Τα ευρήματα αυτά περιελάμβαναν μειωμένους/μικρού μεγέθους πνευμονικούς λοβούς και επιπλέον αγγεία στο αορτικό τόξο και στη διαφραγματοκήλη, απουσία επικουρικού λοβού ή (μερική) σύντηξη πνευμονικών λοβών και μειωμένο/μικρού μεγέθους επικουρικό πνευμονικό λοβό (30 και 60 mg/kg), εξω/υποτυπώδεις δέκατους τρίτους λοβούς και ανώμαλο υοειδές οστό και μειωμένο αριθμό φαλαγγών στον αντίχειρα. Δεν υπήρξαν στοιχεία εμβρυϊκής θνητότητας.

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, η ριμποσικλίμπη δεν επηρέασε την αναπαραγωγική λειτουργία, τη γονιμότητα ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε οποιαδήποτε δόση μέχρι 300 mg/kg/ημέρα (η οποία είναι πιθανά χαμηλότερη ή ίση σε έκθεση με την κλινική έκθεση των ασθενών στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση 600 mg/ημέρα με βάση την AUC).

Η ριμποσικλίμπη δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες ανδρικής γονιμότητας. Ωστόσο, οι ατροφικές μεταβολές στους όρχεις αναφέρθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις οι οποίες ήταν μικρότερες ή ίσες με την έκθεση του ανθρώπου στην υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 600 mg/ημέρα με βάση την AUC. Οι επιδράσεις αυτές μπορεί να σχετίζονται με άμεσες αντι-υπερπλαστικές επιδράσεις στα βλαστικά κύτταρα των όρχεων με αποτέλεσμα την ατροφία των σπερματικών σωληναρίων.

Η ριμποσικλίμπη και οι μεταβολίτες της διέρχονταν άμεσα στο γάλα των αρουραίων. Η έκθεση στη ριμποσικλίμπη ήταν υψηλότερη στο γάλα από ότι στο πλάσμα.

Γονοτοξικότητα

Μελέτες γονοτοξικότητας σε βακτηριακά *in vitro* συστήματα και σε *in vitro* και *in vivo* συστήματα θηλαστικών με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση δεν αποκάλυψε στοιχεία για τη δυνατότητα γονοτοξικότητας της ριμποσικλίμπης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη τύπου Α
Χαμηλής υποκατάστασης υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη με υμένιο

Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)
Λεκιθίνη σόγιας (E322)
Πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη)
Τάλκης
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Κόμμι ξανθάνης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μπλίστερ PVC/PCTFE (πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο) ή PA/alu/PVC (πολυαμίδη/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο), τα οποία περιέχουν 14 ή 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 21, 42 ή 63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 63 (3 συσκευασίες των 21), 126 (3 συσκευασίες των 42) ή 189 (3 συσκευασίες των 63) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1221/001-012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Αύγουστος 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisqali 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριμποσικλίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ηλεκτρική ριμποσικλίμπη, η οποία αντιστοιχεί σε 200 mg ριμποσικλίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Δείτε το το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Συμπληρώστε τις ημέρες της εβδομάδας ξεκινώντας από την 1η ημέρα θεραπείας. Διαγράψτε τον κύκλο για κάθε δισκίο που παίρνετε.

Πάρτε τη δόση σας μία φορά την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενες από διάλειμμα μίας εβδομάδας.

Εβδομάδα χωρίς Kisqali.

Ημέρα

Εβδομάδα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1221/001	21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/002	21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/003	42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/004	42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/005	63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/006	63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Kisqali 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Περιλαμβάνεται δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D), ο οποίος φέρει μοναδικό αναγνωριστικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙΟΥ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisqali 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριμποσικλίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ηλεκτρική ριμποσικλίμπη, η οποία αντιστοιχεί σε 200 mg ριμποσικλίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Δείτε το το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 63 (3 συσκευασίες των 21) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 126 (3 συσκευασίες των 42) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 189 (3 συσκευασίες των 63) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Περιλαμβάνεται δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D), ο οποίος φέρει μοναδικό αναγνωριστικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΜΗ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙΟΥ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisqali 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριμποσικλίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ηλεκτρική ριμποσικλίμπη, η οποία αντιστοιχεί σε 200 mg ριμποσικλίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Δείτε το το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συστατικό πολυσυσκευασίας. Να μην πωλούνται χωριστά.
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συστατικό πολυσυσκευασίας. Να μην πωλούνται χωριστά.
63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συστατικό πολυσυσκευασίας. Να μην πωλούνται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Συμπληρώστε τις ημέρες της εβδομάδας ξεκινώντας από την 1η ημέρα θεραπείας. Διαγράψτε τον κύκλο για κάθε δισκίο που παίρνετε.

Πάρτε τη δόση σας μία φορά την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενες από διάλειμμα μίας εβδομάδας.

Εβδομάδα χωρίς Kisqali.

Ημέρα

Εβδομάδα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες PA/alu/PVC)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisqali 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριμποσικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΟ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kisqali 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ριμποσικλίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kisqali και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Kisqali
3. Πώς να πάρετε το Kisqali
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kisqali
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kisqali και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Kisqali

Το Kisqali περιέχει τη δραστική ουσία ριμποσικλίμπη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται εξαρτώμενοι από την κυκλίνη αναστολείς κινάσης (CDK).

Πώς χρησιμοποιείται το Kisqali

Το Kisqali, χρησιμοποιείται σε γυναίκες με έναν τύπο καρκίνου του μαστού που ονομάζεται θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς, αρνητικός στον υποδοχέα-2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα καρκίνου του μαστού, ο οποίος είναι τοπικά προχωρημένος ή έχει κάνει μεταστάσεις σε άλλα σημεία του σώματος (μεταστατικός). Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό αναστολέας της αρωματάσης η φουλβεστράντη, τα οποία χρησιμοποιούνται ως ορμονικές αντικαρκινικές θεραπείες.

Οι γυναίκες που δεν έχουν φτάσει σε εμμηνόπαυση θα λαμβάνουν επίσης θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται αγωνιστής της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH).

Πώς δρα το Kisqali

Το Kisqali δρα μπλοκάροντας τις πρωτεΐνες που ονομάζονται εξαρτώμενες από την κυκλίνη κινάσες 4 και 6, οι οποίες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη και διαίρεση των κυττάρων. Ο αποκλεισμός αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και να καθυστερήσει την εξέλιξη του καρκίνου σας.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Kisqali ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Kisqali

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Kisqali:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριμποσικλίμη, τα φιστίκια, τη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Kisqali.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Kisqali.

- Εάν έχετε πυρετό, πονόλαιμο ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (ενδείξεις χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων).
- Εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το ήπαρ σας ή εάν είχατε προηγουμένως οποιαδήποτε μορφή ηπατικής νόσου.
- Εάν έχετε ή είχατε καρδιακές διαταραχές ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, όπως είναι ο ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένης μίας κατάστασης, η οποία ονομάζεται σύνδρομο μακρού QT (επιμήκυνση του διαστήματος QT) ή χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα σας.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Kisqali

Θα πρέπει να πραγματοποιείτε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kisqali για να ελεγχθεί η ηπατική σας λειτουργία και η ποσότητα των κυττάρων του αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια) και των ηλεκτρολυτών (άλατα του αίματος που περιέχουν κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο και φωσφόρος) στο σώμα σας. Η δραστηριότητα της καρδιάς σας θα παρακολουθείται επίσης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kisqali με μία εξέταση, η οποία ονομάζεται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του Kisqali ή να το διακόψει προσωρινά προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη της ηπατικής σας λειτουργίας, των κυττάρων του αίματος, των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ή της καρδιακής δραστηριότητας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει επίσης να σταματήσει οριστικά τη θεραπεία με το Kisqali.

Παιδιά και έφηβοι

Το Kisqali δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα άλλα φάρμακα και Kisqali

Πριν πάρετε το Kisqali, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων ή των συμπληρωμάτων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, καθώς αυτά μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση του Kisqali. Αυτό περιλαμβάνει συγκεκριμένα:

- Ταμοξφαίνη, ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.
- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη ή η ποζακοναζόλη.
- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV/AIDS όπως είναι η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη, η ιντιναβίρη, η λοπιναβίρη, η νελφίναβίρη, η τελαπρεβίρη και η εφιβιρένζη.
- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών (αντιεπιληπτικά), όπως είναι η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη.
- Βότανο St. John (επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*) – ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και λοιπών παθήσεων

- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού, ή την υψηλή πίεση όπως είναι η αμιωδαρόνη, η δισοπυραμίδη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η σοταλόλη και η βεραπαμίλη.
- Ανθελονοσιακά, όπως είναι η χλωροκίνη.
- Αντιβιοτικά, όπως είναι η κλαριθρομυκίνη, η τελιθρομυκίνη η μοξιφλοξασίνη, η ριφαμπικίνη, η σιπροφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη και η άζιθρομυκίνη.
- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταστολή ή την αναισθησία όπως είναι η μιδαζολάμη.
- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιψυχωσικά όπως είναι η αλοπεριδόλη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης, όπως είναι η μπεπριδίλη.
- Η μεθαδόνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου ή του εθισμού στα οπιοειδή.
- Φάρμακα, όπως είναι η ενδοφλέβια ονδανσετρόνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της οφειλόμενης στη χημειοθεραπεία ναυτίας και εμέτου (θεραπεία με φάρμακα για τον καρκίνο).

Το Kisqali μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τα επίπεδα ορισμένων άλλων φαρμάκων στο αίμα σας. Αυτό περιλαμβάνει συγκεκριμένα:

- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, όπως είναι η αλφουζοσίνη.
- Ταμοξифαίνη, ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.
- Αντιαρρυθμικά όπως είναι η αμιωδαρόνη ή η κινιδίνη.
- Αντιψυχωσικά, όπως είναι η πιμοζίδη ή η κουετιαπίνη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα, όπως είναι η σιμβαστατίνη ή η λοβαστατίνη, η πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (δηλ. διαβήτη) όπως η μετφορμίνη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση καρδιακών διαταραχών όπως η διγοξίνη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της στυτικής δυσλειτουργίας, όπως είναι η σιλδεναφίλη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της χαμηλής πίεσης ή της ημικρανίας όπως είναι η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη.
- Ορισμένα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων η χρησιμοποιούνται για την καταστολή ή την αναισθησία όπως είναι η μιδαζολάμη.
- Αναλγητικά όπως είναι η αλφεντανίλη και η φεντανύλη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση γαστρεντερικών διαταραχών όπως η σισαπρίδη.
- Φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης μεταμόσχευσης οργάνου, όπως είναι το tacrolimus, το sirolimus και η κυκλοσπορίνη (τα οποία χρησιμοποιούνται επίσης για την αντιμετώπιση της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωρίαση).
- Το Everolimus, το οποίο χρησιμοποιείται για διάφορες μορφές καρκίνου και την οξώδη σκλήρυνση (επίσης χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μεταμόσχευσης οργάνου).

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε τον γιατρό σας για όλα τα φάρμακα και τα συμπληρώματα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων, που παίρνετε αυτή τη στιγμή πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali και εάν σας έχει συνταγογραφηθεί νέο φάρμακο μετά από την έναρξη της θεραπείας με Kisqali.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται στη συνέχεια.

Το Kisqali με τροφή και ποτό

Δεν θα πρέπει να φάτε γκρέιπφρουτ ή να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kisqali. Μπορεί να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο επεξεργάζεστε το σώμα σας το Kisqali και μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα του Kisqali στην κυκλοφορία του αίματός σας.

Κύηση, και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Kisqali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Kisqali δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να έχετε ένα αρνητικό τεστ κύησης πριν την έναρξη της θεραπείας με Kisqali. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη (π. χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού όπως προφυλακτικό και διάφραγμα) για όσο καιρό λαμβάνετε το Kisqali και για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Ρωτήστε τον γιατρό σας για επιλογές για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε για όσο καιρό λαμβάνετε το Kisqali και για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η θεραπεία με το Kisqali μπορεί να οδηγήσει σε κούραση, ζάλη ή αίσθημα περιστροφής. Επομένως, θα πρέπει να είστε προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή χρήση μηχανών κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kisqali.

Το Kisqali περιέχει λεκιθίνη σόγιας

Εάν είστε αλλεργικός στα φιστίκια ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο

3. Πώς να πάρετε το Kisqali

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού σας ή του νοσοκόμου σας. Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα σας πουν ακριβώς πόσα δισκία θα πρέπει να πάρετε και σε ποιες ημέρες. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή το πρόγραμμα λήψης του Kisqali χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα με τον γιατρό σας.

Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

Πόσο Kisqali πρέπει να πάρετε

- Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kisqali είναι 600 mg (3 δισκία των 200 mg) μία φορά ημερησίως. Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία του Kisqali θα πρέπει να πάρετε. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει οδηγία να πάρετε χαμηλότερη δοσολογία Kisqali, π.χ. 400 mg (2 δισκία των 200 mg) μία φορά την ημέρα ή 200 mg (1 δισκίο των 200 mg) μία φορά την ημέρα.
- Ένας κύκλος θεραπείας διαρκεί 28 ημέρες. Πάρτε το Kisqali μία φορά ημερησίως μόνο στις ημέρες 1 έως 21 ενός κύκλου 28-ημερών. Το κουτί του Kisqali περιλαμβάνει ένα «εργαλείο-ημερολόγιο» το οποίο σας επιτρέπει να παρακολουθείτε την ημερήσια δόση του Kisqali διαγράφοντας έναν κύκλο για κάθε δισκίο που παίρνετε κατά τη διάρκεια του κύκλου των 28 ημερών. Δεν πρέπει να παίρνετε το Kisqali τις ημέρες 22 έως 28 του κύκλου.

Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε μικρότερη δόση, να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία σας με Kisqali ή να τη διακόψετε οριστικά.

Πότε να πάρετε το Kisqali

Παίρνετε το Kisqali μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να πάρετε το φάρμακό σας.

Πώς να πάρετε το Kisqali

Τα δισκία του Kisqali θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να σπάνε πριν από την κατάποση). Μην πάρετε δισκίο που έχει σπάσει, ραγισμένο ή είναι με οποιοδήποτε τρόπο φθαρμένο.

Το Kisqali με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να παίρνετε το Kisqali μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Μπορείτε να το παίρνετε με ή χωρίς τροφή.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Kisqali

Πάρτε το Kisqali μία φορά ημερησίως στις ημέρες 1 έως 21 ενός κύκλου 28-ημερών. Συνεχίστε τη θεραπεία με Kisqali για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.

Πρόκειται για μία μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς θα διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας για να ελέγξει ότι η θεραπεία έχει την αναμενόμενη επίδραση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kisqali από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο σας αμέσως για συμβουλές. Δείξτε τη συσκευασία του Kisqali. Μπορεί να χρειαστεί να ακολουθήσετε ιατρική θεραπεία.

Εάν παραλείψετε δόση Kisqali

Εάν κάνετε εμετό μετά από τη λήψη της δόσης ή εάν ξεχάσετε μία δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε εκείνη τη μέρα. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε. Αντίθετα, περιμένετε μέχρι να έρθει η ώρα για την επόμενη σας δόση και στη συνέχεια πάρτε τη συνηθισμένη σας δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kisqali

Η διακοπή της θεραπείας με Kisqali ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κατάστασής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Kisqali εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν σας παρουσιαστούν οποιαδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kisqali:

- Πυρετός, ρίγη, αδυναμία και συχνές λοιμώξεις με συμπτώματα όπως ξηρός λαιμός ή πληγές στο στόμα (ενδείξεις χαμηλού επιπέδου διαφορετικών τύπων αιμοσφαιρίων). *Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).*
- Κόπωση, κίτρινο δέρμα με κνησμό ή κιτρίνισμα του λευκού των ματιών σας, ναυτία ή έμετος, απώλεια της όρεξης, πόνος στην επάνω δεξιά πλευρά της κοιλιάς, σκουρόχρωμα ή καφετιά ούρα, αιμορραγία ή μώλωπες ποιο εύκολα από το κανονικό(μπορεί να είναι σημεία ηπατικού προβλήματος). *Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).*
- Πόνος στο στήθος ή δυσφορία, αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό (αργός ή γρήγορος), αίσθημα παλμών, ελαφρά ζάλη, λιποθυμία, ζάλη, χείλη με μπλέ χρώμα, δύσπνοια, πρήξιμο (οίδημα) των κάτω άκρων ή του δέρματος (αυτά μπορεί να είναι σημεία καρδιακού προβλήματος). *Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).*
- Σοβαρή λοίμωξη με αυξημένο καρδιακό ρυθμό, δύσπνοια ή γρήγορη αναπνοή, πυρετο και ρίγη (αυτά μπορεί να είναι σημεία σήψης η οποία είναι μια λοίμωξη στο αίμα που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή). *Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).*

Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να πάρετε χαμηλότερη δόση, να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία σας με το Kisqali ή να την σταματήσετε οριστικά.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται στη συνέχεια. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Κόπωση, χλωμό δέρμα (πιθανή ένδειξη χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αναιμία)
- Πονόλαιμος, συνάχι, πυρετός (σημεία λοίμωξης της αναπνευστικής οδού)
- Επώδυνη και συχνή ούρηση (σημεία ουρολοίμωξης)
- Μειωμένη όρεξη
- Δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή
- Οσφυαλγία
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Διάρροια
- Έμετος
- Δυσκοιλιότητα
- Στοματικά έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Κοιλιακός πόνος
- Τριχόπτωση ή λέπτυνση των τριχών (αλωπέκια)
- Εξάνθημα
- Κνησμός (φαγούρα)
- Κόπωση (κούραση)
- Αδυναμία (εξασθένηση)
- Πυρετός (πυρεξία)
- Κεφαλαλγία
- Πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Ζάλη ή ελαφριά ζάλη
- Βήχας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος και διάρροια (σημεία γαστρεντερίτιδας, η οποία είναι μια λοίμωξη της γαστρεντερικής οδού)
- Αυτόματη αιμορραγία ή μελάνιασμα (σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων του αίματος)
- Υδαρή οφθαλμική
- Ξηροφθαλμία
- Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει ορισμένες φορές σε κράμπες
- Μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- Παράξενη γεύση στο στόμα (δυσγευσία)
- Στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία, καούρα (δυσπεψία)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις αιματολογικές εξετάσεις των νεφρών (υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα)
- Ερυθρότητα δέρματος (ερύθημα)
- Αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- Ξηροδερμία
- Απώλεια της χρώσης του δέρματος σε μπαλώματα (λεύκη)
- Ξηροστομία
- Πονόλαιμος (στοματοφαρυγγικός πόνος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kisqali

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη χάρτινη συσκευασία και την κυψέλη (blister). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kisqali

- Η δραστική ουσία είναι η ριμποσικλίμπη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ηλεκτρική ριμποσικλίμπη ισοδύναμη με 200 mg ριμποσικλίμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη τύπου A, χαμηλής υποκατάστασης υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.
Υλικό επικάλυψης: μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), λεκιθίνη σόγιας (E322), πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη), τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κόμμι ξανθάνης.

Εμφάνιση του Kisqali και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Kisqali παρέχεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έχουν ανοιχτό γκριζωπό βιολετί χρώμα, χωρίς χαραγή, στρογγυλά, και φέρουν εσώγλειφη ένδειξη “RIC” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: Συσκευασίες που περιέχουν 21, 42 ή 63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 63 (3 συσκευασίες των 21), 126 (3 συσκευασίες των 42) ή 189 (3 συσκευασίες των 63) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Οι συσκευασίες του Kisqali που περιέχουν 63 δισκία προορίζονται για χρήση από ασθενείς που λαμβάνουν την πλήρη δόση ριμποσικλίμπης των 600 mg (3 δισκία μία φορά την ημέρα). Οι συσκευασίες του Kisqali που περιέχουν 42 δισκία προορίζονται για χρήση από ασθενείς που λαμβάνουν την μειωμένη δόση ριμποσικλίμπης των 400 mg (2 δισκία μία φορά την ημέρα). Οι συσκευασίες του Kisqali που περιέχουν 21 δισκία προορίζονται για χρήση από ασθενείς που λαμβάνουν την μειωμένη δόση ριμποσικλίμπης των 200 mg (1 δισκίο μία φορά την ημέρα).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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.
Τηλ.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Τηλ.: +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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>