

Kisqali Rybocyklib

Postać, skład

Tabletka powlekana (tabletki).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu.

Każda tabletka powlekana zawiera 0,344 mg lecytyny sojowej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz ChPL.

Wskazania

Rak piersi we wczesnym stadium

Lek Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), o wysokim ryzyku nawrotu (kryteria doboru, patrz ChPL).

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (ang. luteinising hormone-releasing hormone, LHRH).

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Lek Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego raka piersi z obecnością HR, bez nadekspresji HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne.

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

Dawkowanie

Leczenie lekiem Kisqali powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

HR-dodatni, HER2-ujemny - badanie

Dobór pacjentów do leczenia produktem Kisqali na podstawie ekspresji HR i HER2 w guzie powinien być oceniany za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (IVD) posiadającego oznakowanie CE i zgodnego z przeznaczeniem. Jeśli wyrób medyczny IVD ze znakiem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test.

Dawkowanie

Rak piersi we wczesnym stadium

Zalecana dawka wynosi 400 mg (dwie tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni.

U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium produkt leczniczy Kisqali należy przyjmować do ukończenia 3 lat leczenia bądź do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

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

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH.

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni.

U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z AI, AI należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o AI, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Leczenie kobiet w wieku

przed- i okołomenopauzalnym zatwierdzoną terapią skojarzoną z lekiem Kisqali powinno również obejmować podawanie agonisty LHRH zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką kliniczną.

Modyfikacje dawkowania

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

Tabela 1 Wytyczne dotyczące zalecaniej modyfikacji dawkowania

Kisqali		
	Dawka	Liczba 200 mg tabletek
Rak piersi we wczesnym stadium		
Dawka początkowa	400 mg/dobę	2
Zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1
Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi		
Dawka początkowa	600 mg/dobę	3
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg/dobę	2
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1
* Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki do wielkości poniżej 200 mg/dobę, leczenie należy trwale przerwać.		

Tabele 2, 3, 4, 5 i 6 podsumowują zalecenia wstrzymania stosowania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku Kisqali w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Plan leczenia dla każdego pacjenta powinien opierać się na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego i uwzględniać indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać badanie morfologii krwi. Po rozpoczęciu leczenia morfologię krwi należy badać co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 2 Modyfikacja dawki i postępowanie – Neutropenia

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

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

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

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

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali. **Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z wartościami QTcF mniejszymi niż 450 ms.** Po rozpoczęciu leczenia EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku wydłużenia odstępu QTcF w okresie leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium oraz u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi.

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie – wydłużenie odstępu QT

Tabela 4. Modyfikacja dawki i postępowanie w wydłużeniu odstępu QTcF		
Wydłużenie QTcF*	Rak piersi we wczesnym stadium	Zaawansowany lub uogólniony przerzutowy rak piersi
>480 ms i ≤500 ms	Przerwanie podawania produktu Kisqali do czasu, gdy QTcF powróci do wartości <481 ms.	
	Wznowić leczenie tą samą dawką.	Zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Jeśli wartość QTcF ≥481 ms wystąpi ponownie, przerwać leczenie produktem Kisqali do czasu, gdy QTcF powróci do wartości <481 ms, a następnie wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki.	
>500 ms	Przerwanie podawania produktu Kisqali do czasu, gdy QTcF powróci do wartości <481 ms, a następnie wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki.	
	Jeśli wartość QTcF >500 ms wystąpi ponownie, zakończyć leczenie produktem Kisqali.	
Jeżeli nastąpi wydłużenie QTcF do wielkości powyżej 500 ms lub zmiana o więcej niż 60 ms względem zapisu wyjściowego, w połączeniu z częstoskurczem typu <i>torsade de pointes</i> lub wielokształtnym częstoskurczem komorowym lub przedmiotowymi/podmiotowymi objawami poważnej arytmii, należy na stałe zaprzestać stosowania produktu Kisqali.		
Uwaga: Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki na poziomie dawki 200 mg, produkt Kisqali należy odstawić.		
*QTcF = odstęp QT skorygowany metoda Fridericia.		

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

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

Tabela 6 Modyfikacja dawki i postępowanie – Inne działania toksyczne*

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

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

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz rozważyć równoczesne stosowanie alternatywnych produktów leczniczych o mniejszym potencjale hamującym CYP3A4. Jeżeli stan pacjenta wymaga podania silnego inhibitora CYP3A4 równocześnie z rybocyklibem, dawkę leku Kisqali należy zmniejszyć (patrz ChPL).

U pacjentów przyjmujących rybocyklib w dawce 600 mg na dobę, u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg.

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa wynosi 200 mg. Nie badano leku Kisqali u pacjentów z rakiem piersi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium

i zaburzeniami czynności wątroby (patrz ChPL). U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh), u pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona (mniej niż dwukrotnie) ekspozycja na rybocyklib i zaleca się podawanie leku Kisqali w dawce początkowej 400 mg raz na dobę (patrz ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Kisqali u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia. Aktualne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Kisqali w skojarzeniu z topotekaniem i temozolomidem (TOTEM) u dzieci i młodzieży przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane.

Sposób podawania

Lek Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez pokarmu (patrz ChPL). Pacjentów należy zachęcać do przyjmowania dawki leku o tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeśli po przyjęciu dawki wystąpią wymioty lub pacjent pominie dawkę, nie należy przyjmować dodatkowej dawki tego dnia. Należy przyjąć następną przepisaną dawkę o zwykłej porze. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest połamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób.

Przeciwwskazania

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

Środki ostrożności/Ostrzeżenia

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

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

Neutropenia

W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia lekiem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 2.

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby.

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Należy unikać stosowania leku Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF (patrz ChPL). Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę produktu Kisqali należy zmienić zgodnie z informacjami podanymi w ChPL.

Na podstawie wyników badania E2301 (MONALEESA-7) stwierdzono, że produkt Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem (patrz ChPL).

Rak piersi we wczesnym stadium

W badaniu O12301C (NATALEE) wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 19 (0,8%) pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych (patrz ChPL).

U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinna mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali.

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczne wstrzymanie, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz ChPL).

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie lekiem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych.

U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali i podczas leczenia lekiem Kisqali.

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczne wstrzymanie, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz ChPL).

Ciężkie reakcje skórne

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

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

Po zastosowaniu inhibitorów leku Kisqali zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. Należy sprawdzać czy u pacjentów występują objawy płucne wskazujące na ILD/zapalenie płuc, do których może należeć niedotlenienie narządów i tkanek, kaszel oraz duszność i należy dokonać modyfikacji dawki zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5.

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

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Jako inhibitor białek transportowych w nerkach, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz białka ekstruzji wielolekowej i toksyn 1 (MATE1), które uczestniczą w aktywnym wydzielaniu kreatyniny z proksymalnych kanalików nerkowych, rybocyklib może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia zaleca się wykonanie dalszej oceny czynności nerek, aby wykluczyć zaburzenia czynności nerek.

Substraty CYP3A4

Rybocyklib jest silnym inhibitorem CYP3A4 w dawce 600 mg i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 w dawce 400 mg. Dlatego rybocyklib może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem CYP3A4, co może skutkować zwiększeniem stężenia substratów CYP3A4 w surowicy.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym oraz zapoznanie się z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 podanymi w ChPL drugiego produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Szacuje się, że zalecana dawka początkowa 200 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powoduje około 45% mniejszą ekspozycję w porównaniu ze standardową dawką początkową 600 mg u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi i prawidłową czynnością nerek.

Nie badano skuteczności tej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, prowadząc bardzo dokładną kontrolę stanu pacjenta pod kątem działań toksycznych.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas przyjmowania leku Kisqali i przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Lecytyna sojowa

Lek Kisqali zawiera lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować leku Kisqali.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rak piersi we wczesnym stadium

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych, dla których częstość była większa w grupie stosującej produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) niż w grupie stosującej AI w monoterapii były: neutropenia, zakażenia, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, leukopenia i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Najczęściej występującymi ADRs w stopniu 3./4. (zgłaszanymi z częstością $>2\%$) w zestawie danych, dla których częstość była większa w grupie stosującej produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) niż w grupie stosującej AI w monoterapii były: neutropenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby i leukopenia.

Zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 22,8% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w badaniu klinicznym III fazy. Trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 19,7% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w badaniu klinicznym III fazy.

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, zakażenia, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, leukopenia, wymioty, ból głowy, zaparcie, łysienie, kaszel, wysypka, ból pleców, niedokrwistość i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Najczęściej występującymi ADRs w stopniu 3./4. (zgłaszanymi z częstością $>2\%$) w danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, leukopenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, zakażenia, ból pleców, niedokrwistość, uczucie zmęczenia, hipofosfatemia i wymioty.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 39,5% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego. Trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 8,7% pacjentów otrzymujących lek Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy.

Wykaz działań niepożądanych

Rak piersi we wczesnym stadium

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych uzyskanych od 2 525 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z AI i którzy zostali włączeni do randomizowanego, otwartego badania klinicznego III fazy NATALEE.

Mediana czasu trwania ekspozycji na rybocyklib w badaniu wyniosła 33,0 miesiące, przy czym u 69,4% pacjentów ekspozycja trwała >24 miesiące, a 42,8% pacjentów ukończyło 36-miesięczny schemat leczenia rybocyklibem.

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa leku Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali lek Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAI i MONALEESA-3).

Mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek w danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 19,2 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy.

ADRs występujące w trzech badaniach klinicznych III fazy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie częstości działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium przyjmujący dawkę początkową 400 mg rybocyklibu

Bardzo często: zakażenia¹, neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha², łysienie, uczucie zmęczenia, osłabienie, gorączka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby⁶

Często: niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia, zawroty głowy, duszność, śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc, wymioty, zapalenie jamy ustnej³, hepatotoksyczność⁴, wysypka⁵, świąd, obrzęk obwodowy, ból jamy ustnej i gardła, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

Niezbyt często: gorączka neutropeniczna

Pacjenci z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi przyjmujący dawkę początkową 600 mg rybocyklibu

Bardzo często: zakażenia¹, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia, zmniejszone łaknienie, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha², zapalenie jamy ustnej, niestrawność, łysienie, wysypka⁵, świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka, osłabienie, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby⁶

Często: małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nasilone łzawienie, suchość oka, omdlenie, śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc, zaburzenia smaku, hepatotoksyczność⁴, suchość skóry, rumień, bielactwo nabyte, ból jamy ustnej i gardła, suchość jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

Rzadko: rumień wielopostaciowy

Nieznana: toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN)

¹ Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), posocznica ($< 1\%$ tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi).

² Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

³ Zapalenie jamy ustnej w przypadku raka piersi we wczesnym stadium obejmuje: zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

⁴ Hepatotoksyczność: cytoliza wątrobowa, uszkodzenie komórek wątroby (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), polekowe uszkodzenie wątroby ($< 1\%$ u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi), autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

⁵ Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

⁶ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

W badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (62,5%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 45,1% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI).

Wśród pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2., 3. lub 4., mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 0,6 miesiąca. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3. lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia < 3 .) wyniosła 0,3 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 0,3% pacjentów przyjmujących

produkt Kisqali w skojarzeniu z AI. Odsetek przypadków zakończenia leczenia był mały (1,1%) u pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI (patrz ChPL)

W badaniach III fazy u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (75,4%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3 lub 4 (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 62,0% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym. Wśród pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2, 3 lub 4, mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 17 dni. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3 lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3) wyniosła 12 dni w grupie pacjentów przyjmujących lek Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 1,7% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w badaniach III fazy. Częstość przypadków zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,8%). Należy poinformować wszystkich pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki.

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących tylko AI (odpowiednio, 26,4% i 11,2%), przy czym więcej przypadków zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. zgłoszono w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI (odpowiednio, 8,6% i 1,7%). Równoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej wystąpiło u 8 pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI (u 6 pacjentów wartości AlAT lub AspAT powróciły do normy w ciągu 65 do 303 dni po odstawieniu produktu leczniczego Kisqali).

Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 12,4% pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (10,1%) i (lub) AspAT (6,8%). Dostosowanie dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 2,6% pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (1,9%) i (lub) AspAT (0,6%). Zakończenie leczenia produktem Kisqali z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę miało miejsce odpowiednio u 8,9% i 0,1% pacjentów (patrz ChPL).

W badaniu klinicznym III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium odnotowano 80,9% (165/204) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤2.) wyniosła 0,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI.

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących lek Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 27,3% i 19,6%), przy czym więcej przypadków zdarzeń stopnia 3 lub 4 zgłoszono w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 13,2% i 6,1%). Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3 lub 4 (11,2% w porównaniu z 1,7%) i AspAT stopnia 3 lub 4 (7,8% w porównaniu z 2,1%) zgłoszono w grupie przyjmującej odpowiednio lek Kisqali i placebo. Równoczesne zwiększenie aktywności AlAT i AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej i przy braku zastoju żółci, wystąpiło u 6 pacjentów (4 pacjentów w badaniu A2301 [MONALEESA-2], u których wartości te powróciły do normy w ciągu 154 dni i u 2 pacjentów w badaniu F2301 [MONALEESA-3], u których wartości te powróciły do normy odpowiednio po 121 i 532 dniach, po odstawieniu leku Kisqali). Takich przypadków nie zgłaszano w badaniu E2301 (MONALEESA-7). Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia

i (lub) dostosowania dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 12,3% pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi z grupy przyjmującej lek Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (7,9%) i (lub) AspAT (7,3%). Leczenie lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę zakończono odpowiednio u 2,4% i 0,3% pacjentów.

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi odnotowano 70,9% (90/127) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4 w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 92 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2) wyniosła 21 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zdarzenia wydłużenia odstępu QT zgłoszono u 5,3% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Kisqali w skojarzeniu z AI oraz u 1,4% pacjentów otrzymujących tylko AI. W grupie otrzymującej produkt Kisqali w skojarzeniu z AI zdarzenia wydłużenia odstępu QT były widoczne głównie jako wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (4,3%), co było jedynym potwierdzonym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Kisqali. Przerwanie leczenia z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdleń zgłoszono u 1,1% pacjentów leczonych produktem Kisqali. Dostosowanie dawki z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych produktem Kisqali.

Centralna analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 10 pacjentów (0,4%) i 4 pacjentów (0,2%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI i w grupie otrzymującej tylko AI. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) dostosowaniu dawki. Zmianę odstępu QTcF >60 ms względem wartości początkowej obserwowano u 19 pacjentów (0,8%) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, a odstęp QTcF >500 ms po odnotowaniu wartości początkowej obserwowano u 3 pacjentów (0,1%) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI.

W badaniu E2301 (MONALEESA-7) u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen plus placebo niż w podgrupie stosującej NSAI plus placebo, sugerując, że to sam tamoksyfen wywierał efekt wydłużenia QTcF mogący przyczyniać się do wartości QTcF obserwowanych w grupie stosującej lek Kisqali plus tamoksyfen. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfen i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAI. Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali plus tamoksyfen oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali plus NSAI. Lek Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem.

W badaniach klinicznych III fazy przynajmniej jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT (w tym wydłużenie odstępu QT potwierdzone w EKG i omdlenie) wystąpiło u 9,3% pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi z grup leczonych lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem oraz u 3,5% pacjentów z grup leczonych placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Przegląd danych z zapisów EKG wykazał, że u 15 pacjentów (1,4%) wartość QTcF była większa niż 500 ms w stosunku do wyniku wyjściowego, a u 61 pacjentów (5,8%) odstępy QTcF były dłuższe od wyjściowych o ponad 60 ms. Nie zgłoszono przypadków częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Wstrzymanie leczenia/dostosowanie dawki zgłoszono u 2,9% pacjentów z grupy leczonej lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdlenia. Analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 55 pacjentów (5,2%) i 12 pacjentów (1,5%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupach leczonych lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem i w grupach otrzymujących placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni

niezależnie od stosowanego leczenia skojarzonego, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczenie rybocyklibem zastosowano u 983 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz u 71 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badania nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz ChPL).

W trzech badaniach rejestracyjnych rybocyklib podawano 341 pacjentom z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 97 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badań tych nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stwierdzono korelację pomiędzy początkowym stopniem zaburzeń czynności nerek a wartościami kreatyniny we krwi podczas leczenia. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania wydłużenia odstępu QT i małopłytkowości. Zalecenia dotyczące kontrolowania i dostosowania dawki z powodu tych działań toksycznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:

EU/1/17/1221/001-012

Kategoria dostępności: Rpz - lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irlandia

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. +48 22 375 48 88

Opracowano: 04/2026