

Kisqali

Rybocyklib

Postać, skład Tabletki powlekane. 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** Lek Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH). **Dawkowanie** Leczenie lekiem Kisqali powinien rozpocząć lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dawkowanie Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Lek Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem w dawce 500 mg. Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Gdy 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.

Lek Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze. *Modyfikacje dawkowania* Postępowanie z ciężkimi lub niemożliwymi do tolerowania 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 zalecaney modyfikacji dawkowania

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

Tabele 2, 3, 4, 5 i 6 podsumowują zalecenia wstrzymania stosowania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku Kisqali w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Plan leczenia dla każdego pacjenta powinien opierać się na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego i uwzględnić 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. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Neutropenia stopnia 3 z jednorazowym wystąpieniem gorączki wyższej niż 38,3°C (lub powyżej 38°C przez ponad jedną godzinę i (lub) współwystępujące zakażenie)
ANC = bezwzględna liczba neutrofilów; DGN = dolna granica normy

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) AIAT 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.	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) AIAT wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej, przy braku zastoju żółci		Stan wyjściowy w stopniu = 2: Bez wstrzymywania leczenia.		

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Stan wyjściowy = przed rozpoczęciem leczenia
GGN = górna granica normy

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

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie – wydłużenie odstępu QT

Zapisy EKG z QTcF >480 ms	1. Podawanie produktu należy wstrzymać. 2. Jeżeli wydłużenie odstępu QTcF zmniejszy się do <481 ms, należy wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki. 3. Jeżeli odstęp QTcF ponownie wydłuży się do ≥481 ms, należy wstrzymać podawanie produktu do czasu, gdy QTcF zmniejszy się do <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki.
Zapisy EKG z QTcF >500 ms	Jeżeli odstęp QTcF jest dłuższy niż 500 ms, należy wstrzymać podawanie leku Kisqali do czasu, gdy QTcF wyniesie <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki. 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 leku Kisqali.

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 ≤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. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (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 śródmiąszową 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 inhibitora aromatazy, 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 do 400 mg podawanych raz na dobę. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 400 mg rybocyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy dodatkowo zmniejszyć do 200 mg. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 200 mg rybocyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, leczenie 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 populacje pacjentów* Zaburzenia czynności nerek Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi 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 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. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Kisqali u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia. Dane nie są dostępne. *Pacjenci w podeszłym wieku* Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane. *Sposób podawania* Lek Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest połamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób. **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* 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 tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Lek Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem. 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 i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych. 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. Należy unikać stosowania leku 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 przebytym 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. Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę. Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4. *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. *Śródmiąszowa choroba płuc/zapalenie płuc* Po zastosowaniu inhibitorów leku Kisqali zgłaszano występowanie śródmiąszowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. Należy sprawdzić 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 śródmiąszowej choroby płuc/zapalenia płuc, które mogą prowadzić do zgonu, może zajść 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 wydzieleniu 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 u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie badano skuteczności tej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, prowadząc bardzo dokładną kontrolę stanu pacjenta pod kątem działań toksycznych. *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* Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse reactions*, ARs) (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 ARs 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 oraz trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 8,7% pacjentów otrzymujących lek Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy. Wykaz działań niepożądanych 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) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, zaawansowanego lub rozlanego raka piersi. Dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. 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. Działania niepożądane występujące w trzech badaniach klinicznych III fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu 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 nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często: zakażenia¹, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha², zapalenie jamy ustnej, niestrawność, łysienie, wysypka⁴, świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka, osłabienie, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby⁵

Często: małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nasilone łzawienie, suchosć oka, omdlenie, śródmiąszowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc*, zaburzenia smaku, hepatotoksyczność³, suchosć skóry, rumień, bielactwo nabytne, ból jamy ustnej i gardła, suchosć jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

Nieznaną: Toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN)*

* Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

¹ Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (<1%).

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

³ Hepatotoksyczność: cytoliza wątrobowa, uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby (<1%), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

⁴ Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

⁵ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych *Neutropenia* 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 w badaniach III fazy. Wśród pacjentów, 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. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki. W zależności od nasilenia, postępowanie z neutropenią obejmowało kontrolowanie wyników badań laboratoryjnych, wstrzymanie podawania leku i (lub) modyfikację dawki. Częstość przypadków zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,8%).

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych W badaniach klinicznych III fazy zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących 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%). Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. 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 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 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 $\leq$ 2) wyniosła 21 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. Wydłużenie odstępu QT W badaniu E2301 (MONALEESA-7) obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen plus placebo niż w podgrupie stosującej NSAİ plus placebo, sugerując, że to sam tamoksyfen wywierał efekt wydłużenia QTcF mogący przyczynić 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 NSAİ. 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 NSAİ. 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 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 trzech badaniach rejestracyjnych rybocyklib podawano 341 pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 97 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badań tych nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. 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](https://smz.ezdrowie.gov.pl)

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:
EU/1/17/11221/001-012

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

Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion 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: 12/2022

Produkt leczniczy Kisqali (Rybocyklib) posiada następujące warunki refundacji, które określone zostały w Aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refun- dowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020 poz. 11): • Kisqali 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769, urzędowa cena zbytu: 10 267,32 zł. Kategoria dostępności: lek dostępny w ramach programu lekowego: leczenie raka piersi (załącznik B.9 do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia). Poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.
--