

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisqali 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lecitină din soia 0,344 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat rotund, curbat, cu margini teșite, fără linie mediană, de culoare gri-violet deschis, (diametru aproximativ: 11,1 mm), marcat cu „RIC” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kisqali administrat în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul femeilor aflate la postmenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat sau metastazat local, cu receptori hormonali (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), ca terapie hormonală inițială.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) de ribociclib, administrată o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, fără administrare de tratament, rezultând un ciclul complet de 28 zile. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacienta prezintă beneficii clinice în urma terapiei sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Kisqali trebuie administrat în asociere cu letrozol 2,5 mg sau cu un alt inhibitor de aromatază. Inhibitorul de aromatază trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) inhibitorului de aromatază pentru detalii suplimentare.

Kisqali poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5). Pacientele trebuie încurajate să administreze doza la aproximativ aceeași oră din zi, de preferință, dimineața. Dacă pacienta vomită după administrarea dozei sau omite o doză, nu trebuie administrată o doză suplimentară în acea zi. Doza următoare prescrisă trebuie administrată la ora obișnuită.

Modificările dozei

Pentru controlul reacțiilor adverse severe sau intolerabile (RA), pot fi necesare întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a administrării dozei de Kisqali. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei recomandate sunt enumerate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Recomandări privind modificarea dozei recomandate

	Kisqali	
	Doză	Număr de comprimate de 200 mg
Doza de inițiere	600 mg/zi	3
Prima reducere a dozei	400 mg/zi	2
A doua reducere a dozei	200 mg*/zi	1
* Dacă este necesară reducerea ulterioară a dozei sub 200 mg/zi, tratamentul trebuie întrerupt permanent.		

Tabelele 2, 3, 4 și 5 sintetizează recomandări pentru întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a Kisqali pentru controlul RA specifice. Medicul curant trebuie să conceapă planul de tratament pentru fiecare pacientă, în funcție de evaluarea profilului individual de beneficii/riscuri și de propria judecată clinică (vezi pct. 4.4).

Trebuie efectuată hemoleucograma înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, hemoleucograma trebuie monitorizată la interval de 2 săptămâni, în primele 2 cicluri de tratament, la începutul fiecăruia dintre cele 4 cicluri ulterioare, apoi, după cum este clinic indicat.

Tabelul 2 Modificarea și controlul dozelor – Neutropenie

	Grad 1 sau 2* (NAN 1000/mm ³ - ≤LIVN)	Grad 3* (NAN 500 - <1000/mm ³)	Grad 3* neutropenie febrilă**	Grad 4* (NAN <500/mm ³)
Neutropenie	Nu este necesară ajustarea dozei.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤2. Se reia administrarea de Kisqali cu aceeași valoare a dozei Dacă reapare toxicitatea de grad 3: se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤2, apoi, se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤2. Se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤2. Se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare.
<p>* Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events/Criterii terminologice comune pentru reacții adverse)</p> <p>** Neutropenie de grad 3, cu un singur episod de febră >38,3°C (sau peste 38°C timp de mai mult de o oră și/sau infecție concomitentă)</p> <p>NAN = număr absolut de neutrofile; LIVN = limita inferioară a valorilor normale</p>				

Analizele funcției hepatice (AFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, analizele funcției hepatice trebuie efectuate la interval de 2 săptămâni pentru primele 2 cicluri, la începerea fiecăruia dintre cele 4 cicluri ulterioare, apoi, conform indicațiilor clinice. Dacă se observă modificări de grad ≥2, se recomandă o monitorizare mai frecventă.

Tabelul 3 Modificarea și controlul dozelor – Toxicități hepatobiliare

	Grad 1* ($> \text{LSVN} - 3 \times \text{LSVN}$)	Grad 2* (>3 până la $5 \times \text{LNS LSVN}$)	Grad 3* (>5 până la $20 \times \text{LSVN}$)	Grad 4* ($>20 \times \text{LSVN}$)
Creșteri ale valorilor serice ale AST și/sau ALT față de valoarea inițială**, fără creșterea bilirubinemiei totale peste $2 \times \text{LSVN}$	Nu este necesară ajustarea dozei.	Valoare inițială grad <2 : Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul \leq gradul inițial, apoi se reia administrarea de Kisqali cu aceeași valoare a dozei. Dacă reapare gradul 2, se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare.	Se întrerupe temporar administrarea dozei Kisqali până la revenirea la gradul \leq gradul inițial, apoi se reia cu aceeași valoare a dozei. Dacă reapare gradul 3, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.	Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.
Creșteri combinate ale valorilor serice ale AST și/sau ALT, cu creșterea bilirubinemiei totale, în absența colestazei	Dacă pacienții prezintă valori serice ale ALT și/sau AST $>3 \times \text{LSVN}$, împreună cu bilirubinemie totală $>2 \times \text{LSVN}$, indiferent de gradul inițial, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.			
* Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Valoare inițială = valoare de dinaintea administrării tratamentului LSVN = limita superioară a valorilor normale				

Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.

Tabelul 4 Modificarea și controlul dozelor – Prelungirea intervalului QT

Examene EKG cu QTcF >480 msec	<ol style="list-style-type: none"> 1. Administrarea dozei trebuie întreruptă temporar. 2. Dacă intervalul QTcF revine la <481 msec, se reia tratamentul cu aceeași valoare a dozei. 3. Dacă QTcF ≥481 msec reapare, se întrerupe administrarea dozei până când QTcF revine la <481 msec, apoi se reia administrarea Kisqali la următorul nivel de dozare mai mic.
Examene EKG cu QTcF >500 msec	<p>Dacă QTcF este mai mare de 500 msec la minimum 2 EKG-uri separate, se întrerupe administrarea Kisqali până când QTcF devine <481 msec, apoi se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare.</p> <p>Dacă apare prelungirea intervalului QTcF la o valoare mai mare de 500 msec sau o modificare mai mare de 60 msec față de valoarea inițială, în asociere cu torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfică sau semne/simptome de aritmie severă, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.</p>

Tabelul 5 Modificarea și controlul dozelor – Alte toxicități*

Alte toxicități	Grad 1 sau 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Nu este necesară ajustarea dozei. Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează conform indicațiilor clinice.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤1, apoi se reia Kisqali cu aceeași valoare a dozei. Dacă reapare gradul 3, se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare.	Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.
<p>* Exclusiv neutropenie, hepatotoxicitate și prelungire a intervalului QT. ** Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p>			

A se vedea RCP privind administrarea concomitentă cu un inhibitor de aromatază, pentru recomandări privind modificarea dozei și alte informații relevante de siguranță în cazul apariției toxicității.

Modificarea dozei pentru utilizarea Kisqali concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4. Trebuie avut în vedere un tratament concomitent alternativ, cu un medicament cu un potențial mai mic de a inhiba CYP3A4. Dacă pacienților trebuie să li se administreze un inhibitor potent al CYP3A concomitent cu ribociclib, doza de Kisqali trebuie redusă la 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

La pacientele cărora li s-a redus doza la 400 mg ribociclib zilnic și la care nu poate fi evitată inițierea administrării concomitente a unui inhibitor potent al CYP3A4, doza trebuie redusă în continuare până la 200 mg.

La pacientele cărora li s-a redus doza la 200 mg ribociclib și la care nu poate fi evitată inițierea administrării concomitente a unui inhibitor potent al CYP3A4, tratamentul cu Kisqali trebuie întrerupt.

Date fiind diferențele dintre paciente, este posibil ca ajustările dozei recomandate să nu fie optime la toate pacientele, prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. Dacă se întrerupe administrarea inhibitorului potent, trebuie modificată doza de Kisqali la doza utilizată anterior inițierii terapiei concomitente cu inhibitorul potent al CYP3A4 după o perioadă egală cu minimum 5 timpi de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului potent al CYP3A4 (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Trebuie procedat cu precauție la paciențele cu insuficiență renală severă, cu monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate, deoarece nu există experiență privind utilizarea Kisqali la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți sănătoși și la subiecți fără cancer, cu funcție hepatică afectată, nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh). Paciențele cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) și severă (clasa C Child-Pugh) pot prezenta o expunere crescută (de mai puțin de 2 ori) la ribociclib. Se recomandă administrarea dozei inițiale de Kisqali 400 mg, o dată pe zi. Ribociclib nu a fost studiat la paciențele cu cancer mamar, cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kisqali la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la paciențele cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Kisqali trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a le înghiți. Comprimatele nu trebuie ingerate dacă sunt rupte, sfărâmate sau nu sunt intacte.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, arahide, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Boală critică la nivelul organelor interne

Eficacitatea și siguranța ribociclib nu au fost studiate la paciențele cu boală critică la nivelul organelor interne.

Neutropenie

În funcție de severitatea neutropeniei, este posibil să fie necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv, conform informațiilor din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Toxicitate hepatobiliară

Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, trebuie monitorizată funcția hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În funcție de severitatea creșterii valorilor serice ale transaminazelor este posibil să fie necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv, conform informațiilor din Tabelul 3 (vezi pct. 4.2 și 4.8). Nu au fost stabilite recomandări pentru paciențele care prezintă valori serice crescute ale AST/ALT gradul ≥ 3 la momentul inițial.

Prelungirea intervalului QT

EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec. Examenul EKG trebuie repetat la aproximativ ziua 14 din primul ciclu și la începutul celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Trebuie efectuată o monitorizare adecvată a electroliților serici (inclusiv potasiu, calciu, fosfor și magneziu) înainte de inițierea tratamentului, la începutul primelor 6 cicluri și, apoi, conform indicațiilor clinice. Orice modificare trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali.

Utilizarea Kisqali trebuie evitată la pacienții diagnosticați cu prelungire a intervalului QTc sau care prezintă un risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QTc. Această categorie include pacienții:

- cu sindromul intervalului QT prelungit;
- cu boală cardiacă necontrolată sau semnificativă, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă și bradiaritmii;
- cu valori anormale ale electroliților.

Trebuie evitată utilizarea Kisqali concomitent cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc și/sau inhibitori potenți CYP3A4, deoarece aceasta poate duce la prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTcF (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.1). Dacă tratamentul cu un inhibitor potent CYP3A4 nu poate fi evitat, doza trebuie redusă la 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.5).

În funcție de prelungirea observată a intervalului QT în timpul tratamentului, poate fi necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv, conform informațiilor din Tabelul 4 (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Substraturi ale CYP3A4

Ribociclib este un inhibitor potent al CYP3A4 la doza de 600 mg și un inhibitor moderat al CYP3A4 la doza de 400 mg. Astfel, ribociclib poate interacționa cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente a substraturilor sensibile CYP3A4, cu indice terapeutic îngust, și trebuie consultat RCP-ul celui alt medicament, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4.

Lecitină din soia

Kisqali conține lecitină din soia. Pacienții cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze Kisqali (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice ale ribociclib

Ribociclib este metabolizat, în principal, de CYP3A4. Prin urmare, medicamentele care pot influența activitatea enzimei CYP3A4 pot modifica farmacocinetica ribociclib. Administrarea concomitentă a inhibitorului potent al CYP3A4 ritonavir (100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile), cu o doză unică de 400 mg de ribociclib, a crescut expunerea la ribociclib (ASC_{inf}) și concentrația maximă (C_{max}) la subiecți sănătoși de 3,2, respectiv 1,7 ori, comparativ cu o doză unică de 400 mg de ribociclib, administrată în monoterapie. C_{max} și ASC_{last} pentru LEQ803 (un metabolit major al ribociclib) a reprezentat mai puțin de 10% din expunerea la substanța-mamă) au scăzut cu 96%, respectiv 98%.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai următoarele: claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, verapamil și voriconazol (vezi pct. 4.4).

Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a altor medicamente cu un potențial mai mic de inhibare a CYP3A4. Pacientele trebuie monitorizate pentru identificarea reacțiilor adverse asociate ribociclib (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

În cazul în care administrarea concomitentă a Kisqali cu un inhibitor potent al CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Kisqali trebuie redusă conform informațiilor de la pct. 4.2. Totuși, nu există date clinice privind aceste ajustări ale dozei. Date fiind diferențele dintre paciente, este posibil ca ajustarea dozei recomandate să nu fie optimă la toate pacientele, prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate ribociclib. În cazul toxicității induse de ribociclib, doza trebuie modificată sau tratamentul trebuie întrerupt până la dispariția toxicității (vezi pct. 4.2 și 5.2). Dacă se întrerupe definitiv administrarea inhibitorului potent, după trecerea unei perioade corespunzătoare de minimum 5 timpi de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului CYP3A4 (a se vedea RCP privind inhibitorul CYP3A4 în cauză), trebuie reluată administrarea dozei de Kisqali utilizate anterior inițierii terapiei concomitente cu inhibitorul potent CYP3A4.

Simulările farmacocinetice fiziologice au sugerat faptul că, în cazul utilizării unei doze de 600 mg de ribociclib, administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 (eritromicină) poate crește C_{max} și ASC ale ribociclib la starea de echilibru, de 1,2, respectiv 1,3 ori. La pacientele cărora li s-a redus doza de ribociclib la 400 mg o dată pe zi, s-a estimat faptul că C_{max} și ASC la starea de echilibru au crescut de 1,4, respectiv 2,1 ori. În cazul utilizării unei doze de 200 mg o dată pe zi s-a anticipat a fi o creștere de 1,7, respectiv 2,8 ori. Nu sunt necesare ajustări ale dozei de ribociclib la inițierea tratamentului concomitent cu inhibitori slabi sau moderați ai CYP3A4. Totuși, se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate cu ribociclib.

Pacientelor li se recomandă să evite consumul de rodii sau suc de rodii și greșfruit sau suc de greșfruit. Acestea sunt cunoscute a inhiba enzimele citocromului CYP3A4 și pot crește expunerea la ribociclib.

Substanțe care pot scădea concentrațiile plasmatice ale ribociclib

Administrarea concomitentă a inductorului potent al CYP3A4 - rifampicină (600 mg zilnic, timp de 14 zile) cu o doză unică de ribociclib 600 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale ribociclib cu 89%, respectiv 81%, comparativ cu o doză unică de 600 mg de ribociclib administrată în monoterapie la subiecți sănătoși. LEQ803 C_{max} a crescut de 1,7 ori și ASC_{inf} a scăzut cu 27%. Utilizarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4 poate, prin urmare, să determine scăderea expunerii și, în consecință, un risc de ineficacitate. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai fenitoină, rifampicină, carbamazepină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a altui medicament, care nu are sau are un potențial minim de a induce CYP3A4.

Nu a fost studiat efectul administrării concomitente a unui inductor moderat al CYP3A4 asupra expunerii la ribociclib. Simulările farmacocinetice fiziologice sugerează faptul că administrarea concomitentă a unui inductor moderat al CYP3A4 (efavirenz) poate scădea C_{max} și ASC ale ribociclib, la starea de echilibru, cu 51%, respectiv 70%. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A4 poate să determine o expunere scăzută și, deci, un risc de scădere a eficacității, mai ales la pacientele tratate cu ribociclib în doze de 400 mg sau 200 mg o dată pe zi.

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de Kisqali

Ribociclib este un inhibitor moderat până la potent al CYP3A4 și poate interacționa cu substraturi care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale medicamentului administrat concomitent.

Administrarea concomitentă a midazolam (substrat CYP3A4) cu doze repetate de Kisqali (400 mg) a crescut expunerea la midazolam cu 280% (3,80 ori) la subiecții sănătoși, comparativ cu administrarea midazolam în monoterapie. Simulările care au utilizat modele farmacocinetice fiziologice au sugerat faptul că se anticipează că Kisqali, administrat la o doză relevantă din punct de vedere clinic de 600 mg, va crește ASC a midazolamului de 5,2 ori. Prin urmare, în general, când ribociclib este administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat RCP al celui alt medicament, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4. Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente cu substraturi CYP3A4 sensibile, cu un indice terapeutic îngust (vezi pct. 4.4). În cazul administrării concomitente cu un substrat sensibil CYP3A4 cu un indice terapeutic mic, inclusiv și nu numai alfentanil, ciclosporină, everolimus, fentanil, sirolimus și tacrolimus, poate fi necesară o scădere a dozei acestor medicamente, deoarece ribociclib poate crește expunerea la acestea.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a ribociclib în doză de 600 mg cu următoarele substraturi CYP3A4: alfuzosin, amiodaronă, cisapridă, pimoziadă, chinidină, ergotamină, dihidroergotamină, quetiapină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam.

Administrarea concomitentă a cafeinei (substrat CYP1A2) cu doze repetate de Kisqali (400 mg) a crescut expunerea la cafeină cu 20% (1,20 ori) la subiecții sănătoși, comparativ cu administrarea cafeinei în monoterapie. La o doză relevantă din punct de vedere clinic de 600 mg, simulările care au utilizat modele PBPK au anticipat numai efecte inhibitorii slabe ale ribociclib asupra substraturilor CYP1A2 (creștere <2 ori a ASC).

Datele *in vitro* indică faptul că Kisqali nu are potențialul de a induce enzimele UGT sau enzimele CYP, și anume CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 prin intermediul CAR sau PXR. Prin urmare, este improbabil ca Kisqali să influențeze substraturile acestor enzime.

În prezent, nu se cunoaște dacă Kisqali poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică.

Substanțe care sunt substraturi ale transportorilor

Evaluările *in vitro* au indicat faptul că ribociclib are potențialul de a inhiba activitatea transportorilor P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 și BSEP. Se recomandă precauție și monitorizarea toxicității în timpul tratamentului concomitent cu substraturi sensibile ale acestor transportori, cu indice terapeutic îngust, inclusiv și nu numai digoxin, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină și metformin.

Interacțiuni între medicamente și alimente

Kisqali poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Medicamente care cresc pH-ul gastric

Ribociclib prezintă un grad crescut de solubilitate la pH de 4,5 sau mai mic și în medii biorelevante (la pH 5,0 și 6,5). Administrarea concomitentă a ribociclib cu medicamente care cresc pH-ul gastric nu a fost evaluată într-un studiu clinic; totuși, nu a fost observată modificarea absorbției ribociclib în analiza farmacocinetică populațională și analize de farmacocinetică necompartamentale.

Interacțiune medicament-medicament între ribociclib și letrozol

Datele dintr-un studiu clinic efectuat la pacientele cu cancer mamar și analiza farmacocinetică populațională nu au indicat nicio interacțiune între ribociclib și letrozol după administrarea concomitentă a acestor medicamente.

Interacțiuni anticipate

Medicamente antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Kisqali cu medicamente cu un potențial cunoscut de a prelungi intervalul QT, cum sunt medicamente antiaritmice (inclusiv și nu numai amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol), și alte medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QT (inclusiv și nu numai clorochină, halofantrîn, claritromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacină, bepridil, pimozidă și ondansetron administrat intravenos) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Existența sarcinii trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu Kisqali.

Pe baza datelor la animale, ribociclib poate avea un impact negativ asupra fătului când este administrat la femei gravide (vezi pct. 5.3).

Pentru informații suplimentare privind sarcina, alăptarea și fertilitatea, vezi pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kisqali poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientelor trebuie să li se recomande să procedeze cu precauție când conduc vehicule sau folosesc utilaje în cazul în care prezintă fatigabilitate în timpul tratamentului cu Kisqali (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea generală a siguranței Kisqali se bazează pe date de la 898 pacienți; 568 dintre acestea au fost expuse la ribociclib, la o doză recomandată de 600 mg, utilizând schema de tratament propusă de 600 mg ribociclib (Zilele 1-21 dintr-un ciclu de 28 zile), incluzând 381 pacienți cărora li s-a administrat ribociclib în asociere cu letrozol 2,5 mg o dată pe zi.

Informațiile de siguranță raportate mai jos se bazează pe datele din studiul clinic de fază 3, cu o durată mediană a expunerii la ribociclib plus letrozol de 13 luni (58,1% pacienți expuse timp de ≥ 12 luni.)

Scăderea dozei cauzată de reacțiile adverse, indiferent de cauzalitate, a fost efectuată la 44,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat Kisqali în asociere cu letrozol și întreruperea definitivă a fost raportată la 7,5% dintre pacienți.

Cele mai frecvente RA și cele mai frecvente RA de gradele 3/4 (raportate la o frecvență de $\geq 20\%$, respectiv $\geq 2\%$) pentru care frecvența pentru Kisqali plus letrozol depășește frecvența pentru placebo plus letrozol au fost neutropenie, leucopenie, cefalee, durere de spate, greață, fatigabilitate, diaree, vărsături, constipație, alopecie și erupții cutanate tranzitorii și, respectiv, neutropenie, leucopenie, valori anormale ale analizelor funcției hepatice, limfopenie, hipofosfatemie, vărsături, greață, fatigabilitate, și durere de spate.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din studiul clinic de fază 3 (Tabelul 6) sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 6 Reacții adverse observate în studiul clinic de fază 3

Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	
Infecție a căilor urinare	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	
Neutropenie, leucopenie, anemie, limfopenie Trombocitopenie, neutropenie febrilă	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Apetit alimentar scăzut Hipocalcemie, hipokaliemie, hipofosfatemie	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Cefalee, insomnie	Foarte frecvente
Tulburări oculare	
Hiperlacrimație, xeroftalmie	Frecvente
Tulburări cardiace	
Sincopă	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Dispnee Epistaxis	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Greață, diaree, vărsături, constipație, stomatită, durere abdominală Disgeuzie, dispepsie	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Hepatotoxicitate ¹	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Alopecie, erupții cutanate tranzitorii ² , prurit Eritem	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Dorsalgie	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Fatigabilitate, edem periferic, astenie, febră cu valori mari	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	
Valori anormale ale analizelor funcției hepatice ³ Creatininemie crescută, scădere în greutate, interval QT prelungit pe electrocardiogramă	Foarte frecvente Frecvente
¹ Hepatotoxicitate: afectare hepatocelulară, afectare hepatică indusă de medicament, hepatotoxicitate, insuficiență hepatică (caz unic non-letal), hepatită autoimună (caz unic). ² Erupții cutanate tranzitorii: erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare. ³ Valori anormale ale analizelor funcției hepatice: valori serice crescute ale ALT, valori serice crescute ale AST, bilirubinemie crescută.	

Descrierea anumitor reacții adverse

Neutropenie

Neutropenia a fost reacția adversă cel mai frecvent raportată (74,3%). O scădere a numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 (pe baza datelor de laborator) a fost raportată la 59,6% dintre pacientele cărora li s-au administrat Kisqali și letrozol în studiul de fază 3.

La pacientele cu neutropenie de grad 2, 3 sau 4, timpul median până la debut a fost de 16 zile pentru pacientele care au prezentat un eveniment. Timpul median până la revenirea de la gradul ≥ 3 (până la normalizare sau grad < 3) a fost de 15 zile în grupul de tratament în care s-a administrat ribociclib plus letrozol, urmat de întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei și/sau întreruperea definitivă a tratamentului. Neutropenia febrilă a fost raportată la aproximativ 1,5% dintre pacientele expuse la Kisqali în studiul de fază 3. Pacientele trebuie instruite să raporteze orice febră, în mod prompt.

În funcție de gravitate, neutropenia a fost controlată prin monitorizare de laborator, întreruperea temporară a administrării dozelor și/sau modificarea dozelor. Întreruperea definitivă a tratamentului cauzată de neutropenie a fost scăzută (0,9%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Toxicitate hepatobiliară

Într-un studiu clinic de fază 3, evenimentele de toxicitate hepatobiliară au apărut la un procent mai mare de paciente din brațul în care s-a administrat ribociclib plus letrozol, comparativ cu brațul în care s-a administrat placebo plus letrozol (24,0% față de 13,6%), cu mai multe reacții adverse de grad 3/4 raportate la pacientele tratate cu ribociclib plus letrozol (11,4% față de 3,6%). Au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor. Creșterile de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (10,2% față de 1,2%) și ale valorilor serice ale AST (6,9% față de 1,5%) au fost raportate în brațele de tratament în care s-au administrat ribociclib și placebo. Creșterile concomitente ale valorilor serice ale ALT sau AST mai mari de trei ori limita superioară a valorilor normale și bilirubinemie totală de două ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale, cu valori normale ale fosfatazei alcaline, în absența colestazei, au apărut la 4 (1,2%) paciente. La toate pacientele s-a constatat revenirea la valorile normale în interval de 154 zile de la întreruperea definitivă a tratamentului cu Kisqali.

Întreruperi și/sau modificări ale dozelor cauzate de evenimentele de toxicitate hepatobiliară au fost raportate la 8,4% dintre pacientele tratate cu ribociclib plus letrozol, în principal, din cauza valorilor serice crescute ale ALT (5,7%) și/sau valorilor serice crescute ale AST (4,5%). Întreruperea definitivă a tratamentului cu Kisqali plus letrozol din cauza valorilor anormale ale funcției hepatice sau hepatotoxicității au apărut la 3,0%, respectiv 0,6% dintre paciente (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În studiul clinic de fază 3 și un studiu de fază Ib în care s-a administrat tratament cu ribociclib plus letrozol, 83,8% (31/37) de evenimente de grad 3 sau 4 de creștere a valorilor serice ale ALT sau AST au avut loc în primele 6 luni de tratament. În rândul pacientelor care au prezentat creșteri de grad 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT/AST, timpul median până la debut a fost de 57 zile pentru grupul de tratament ribociclib plus letrozol. Timpul median până la revenire (la normalizare sau grad ≤ 2) a fost de 24 zile în grupul în care s-a administrat ribociclib plus letrozol.

Prelungirea intervalului QT

În studiul clinic de fază 3, 7,5% dintre pacientele din brațul de tratament în care s-a administrat ribociclib plus letrozol și 2,4% dintre pacientele din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol au prezentat minimum un eveniment de prelungire a intervalului QT (inclusiv prelungirea intervalului QT evidențiată pe EKG și sincopă). Revizuirea datelor EKG (media valorilor triple) a evidențiat faptul că 1 pacientă (0,3%) a prezentat o valoare QTcF > 500 msec post-momentul inițial și 9 paciente (2,7%) au prezentat o creștere > 60 msec față de valoarea inițială a intervalelor QTcF. Nu au existat cazuri raportate de torsada vârfulor. Întreruperi/ajustări ale dozelor au fost raportate la 0,9% dintre pacientele tratate cu ribociclib plus letrozol, din cauza intervalului QT prelungit pe electrocardiogramă și sincopă.

O analiză centralizată a datelor EKG (media valorilor triple) a evidențiat 11 paciente (3,3%) și 1 pacientă (0,3%) cu minimum un interval QTcF > 480 msec post-valoarea inițială pentru brațul de tratament ribociclib plus letrozol, respectiv brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol. În rândul pacientelor care au prezentat o prelungire a intervalului QTcF > 480 msec, timpul median până la debut a fost de 15 zile, iar aceste modificări au fost reversibile la întreruperea și/sau reducerea dozelor (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există cazuri cunoscute de supradozaj cu Kisqali. În caz de supradozaj, pot apărea simptome precum greață și vărsături. În plus, poate apărea toxicitate hematologică (de exemplu, neutropenie, trombocitopenie) și o posibilă prelungire a intervalului QTc. În toate cazurile de supradozaj, trebuie inițiată asistență generală de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE42

Mecanism de acțiune

Ribociclib este un inhibitor selectiv al kinazelor ciclîn-dependente 4 și 6 (CDK), cu valori ale concentrației maxime inhibitorii 50% (CI₅₀) de 0,01 (4,3 ng/ml), respectiv 0,039 μM (16,9 ng/ml) în studii biochimice. Aceste kinaze sunt activate la legarea la D-ciclîne și joacă un rol crucial în căile de semnalizare care duc la progresia și proliferarea celulară. Complexul ciclînei D-CDK4/6 reglează progresia ciclului celular prin fosforilarea proteinei retinoblastom (pRb).

In vitro, ribociclib a scăzut fosforilarea pRb, determinând oprirea în faza G1 a ciclului celular, și a redus proliferarea celulară în liniile celulare ale cancerului mamar. *In vivo*, tratamentul cu substanță activă unică, ribociclib, a determinat regresia tumorii, care s-a corelat cu inhibarea fosforilării pRb.

Studiile *in vivo* pe modele xenogrefe de cancer mamar, cu estrogen pozitiv, derivate de la paciente, în cadrul cărora s-au utilizat combinații de ribociclib și antiestrogeni (și anume, letrozol), au demonstrat inhibarea superioară a creșterii tumorii, cu regresie susținută a tumorii și întârzierea reluării creșterii tumorale după întreruperea administrării dozei, comparativ cu administrarea fiecărei substanțe în monoterapie.

La testarea într-o serie de linii celulare de cancer mamar, cu status ER cunoscut, ribociclib s-a dovedit mai eficace în liniile celulare de cancer mamar ER⁺, decât în cele ER⁻.

Electrofiziologie cardiacă

Au fost efectuate EKG triple, în serie, după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, pentru a evalua efectul ribociclib asupra intervalului QTc, la pacientele cu cancer în stadiu avansat. O analiză farmacocinetică-farmacodinamică a inclus un total de 267 paciente tratate cu ribociclib, cu doze de la 50 la 1200 mg, incluzând 193 paciente tratate cu ribociclib 600 mg. Analiza a sugerat faptul că ribociclib determină creșteri ale intervalului QTc în funcție de concentrația plasmatică. Modificarea medie estimată față de valoarea inițială a QTcF a fost de 22,87 msec (Î 90%: 21,6, 24,1) la C_{max} medie observată la C_{max} la starea de echilibru (2237 ng/ml), după administrarea dozei recomandate de 600 mg (vezi pct. 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, în tratarea femeilor cu cancer mamar în stadiu avansat, aflate în post-menopauză, cu receptori hormonalni pozitivi și cu HER2 negativ, care nu au utilizat tratament anterior pentru boala în stadiu avansat, în asociere cu letrozol comparativ cu letrozol în monoterapie.

Un total de 668 paciente a fost randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Kisqali 600 mg și letrozol (n=334), fie placebo și letrozol (n=334), cu stratificare în funcție de prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare (Da [n=292 (44%)] față de Nu [n=376 (56%)]). Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele de tratament. Kisqali a fost administrat oral, la o doză de 600 mg zilnic, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, în asociere cu letrozol 2,5 mg o dată pe zi, timp de 28 zile. Pacientelor nu li s-a permis să treacă de la placebo la Kisqali pe durata studiului sau după progresia bolii.

Pacientele înrolate în acest studiu au avut o vârstă mediană de 62 ani (de la 23 la 91 ani). 44,2% paciente au avut vârsta peste 65 ani, incluzând 69 paciente cu vârsta peste 75 ani. În funcție de rasă, pacientele incluse au fost caucaziene (82,2%), asiatice (7,6%) și aparținând rasei negre (2,5%). Toate pacientele au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. La 43,7% dintre paciente se administrase chimioterapie în schemă neoadjuvantă sau adjuvantă și la 52,4% dintre paciente se administrase terapie antihormonală în schemă neoadjuvantă sau adjuvantă înainte de înrolarea în studiu. La 34,1% dintre paciente nu se administrase anterior o terapie. 20,7% dintre paciente prezentau numai boală la nivel osos și 59,0% dintre paciente prezentau boală la nivel visceral. În cazul pacientelor care au urmat în prealabil tratament (neo)adjuvant cu anastrozol sau letrozol, pentru includere, a fost necesară finalizarea acestui tratament cu minimum 12 luni înainte de randomizarea pentru studiu.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost atins la analiza intermediară planificată, efectuată după observarea a 80% dintre evenimentele țintite de supraviețuire fără progresia bolii (SFP), utilizând Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1), pe baza evaluării investigatorului la populația totală (toate pacientele randomizate), și confirmate de o evaluare radiologică centrală, independentă, în regim orb.

Rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a SFPB la pacientele cărora li s-au administrat Kisqali plus letrozol, comparativ cu pacientele cărora li s-au administrat placebo plus letrozol în setul complet de analize (risc relativ de 0,556, ÎI 95%: 0,429, 0,720, valoare p la testul log-rank unilateral stratificat 0,0000329), cu efect semnificativ din punct de vedere clinic al tratamentului.

Status-ul global al stării de sănătate/date privind calitatea vieții (QoL) nu au evidențiat o diferență relevantă între brațul în care s-a administrat Kisqali plus letrozol și brațul în care s-a administrat placebo plus letrozol.

O actualizare mai precisă a datelor privind eficacitatea (data centralizării 02 ianuarie 2017) este furnizată în Tabelele 7 și 8.

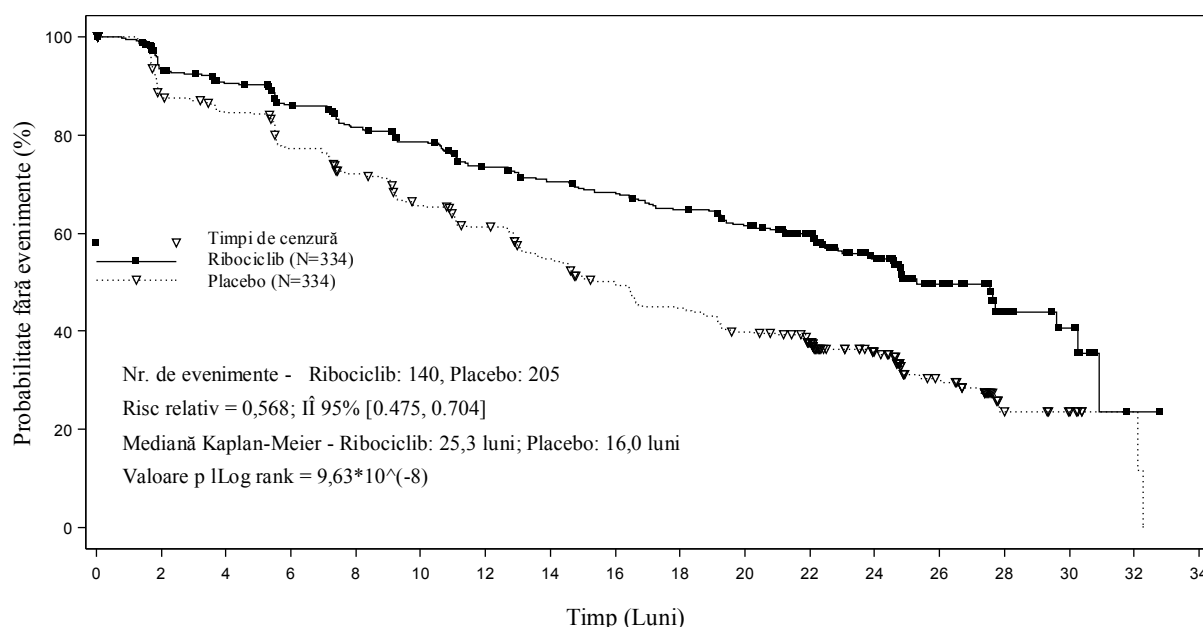
SFPB mediană a fost de 25,3 luni (ÎI 95%: 23,0, 30,3) pentru pacientele tratate cu ribociclib plus letrozol și de 16,0 luni (ÎI 95%: 13,4, 18,2) pentru pacientele cărora li s-a administrat placebo plus letrozol. S-a estimat că la 54,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat ribociclib plus letrozol nu a avut loc progresia bolii la 24 luni, comparativ cu 35,9% dintre pacientele din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic privind supraviețuirea globală (SG) între brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali plus letrozol și brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol (RR 0,746 [ÎI 95%: 0,517, 1,078]). Datele privind SG rămân în curs de evaluare.

Tabelul 7 Rezultatele privind eficacitatea – Rezultate privind eficacitatea primară MONALEESA-2 (SFPB) pe baza evaluării radiologice efectuată de investigator (data centralizării datelor 02 ianuarie 2017)

	Analiză actualizată (data centralizării datelor 02 ianuarie 2017)	
	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
SFPB mediană [luni] (ÎI 95%)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,568 (0,457-0,704)	
valoare p ^a	9,63×10 ⁻⁸	
ÎI=interval de încredere; N=număr de pacienți;		
^a valoarea p este obținută din testul log-rank stratificat unilateral.		

Figura 1 Grafic Kaplan-Meier privind SFPB pe baza evaluării investigatorului – MONALEESA-2 (set de analiză complet la data centralizării 02 ianuarie 2017)



	Număr de pacienți care prezintă încă risc																	
Timp	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

A fost efectuată o serie de analize privind SFPB la grupurile prespecificate, pe baza factorilor de prognostic și caracteristicile inițiale, pentru a evalua corespondența internă a efectului tratamentului. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului de tratament în care s-a administrat ribociclib plus letrozol, la toate subgrupurile de pacienți în funcție de vârstă, rasă, chimioterapie anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă sau terapii hormonale, afectare hepatică și/sau pulmonară și boală cu metastazare exclusiv la nivel osos. Acest lucru a fost evident la paciențele cu metastaze hepatice și/sau pulmonare (RR de 0,561 [ÎI 95%: 0,424, 0,743], supraviețuirea mediană fără progresia bolii [mSFPB] fiind de 24,8 luni pentru grupul de tratament cu ribociclib plus letrozol, comparativ cu 13,4 luni pentru grupul de tratament cu letrozol administrat în monoterapie sau pentru grupul de pacienți fără metastaze hepatice și/sau pulmonare (RR de 0,597 [ÎI 95%: 0,426, 0,837], mPFS 27,6 luni comparativ cu 18,2 luni).

Rezultatele actualizate pentru răspunsul global și ratele de beneficii clinice sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8 Rezultate privind eficacitatea din studiul MONALEESA-2 (RRG, RBC) pe baza evaluării investigatorului (data centralizării 02 ianuarie 2017)

Analiză	Kisqali + letrozol (%, ÎÎ 95%)	Placebo + letrozol (%, ÎÎ 95%)	valoare p ^c
Set complet de analiză	N=334	N=334	
Rata răspunsului general^a	42,5 (37,2, 47,8)	28,7 (23,9, 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Rata beneficiului clinic^b	79,9 (75,6, 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Paciente cu boală măsurabilă	N=257	N=245	
Rata răspunsului general^{a a}	54,5 (48,4, 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Rata beneficiului clinic^b	80,2 (75,3, 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

^a RRG: Rată răspunsului general = procentul de paciente cu răspuns complet + răspuns parțial
^b RBC: Rata beneficiului clinic = procentul de paciente cu răspuns complet + răspuns parțial (+ boală stabilă sau răspuns non-complet/Boală non-progresivă ≥ 24 luni)
^c valorile p sunt obținute din metoda Cochran-Mantel-Haenszel chi pătrat

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kisqali la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ribociclib a fost evaluată la paciente cu cancer în stadiu avansat, după administrarea orală de doze zilnice de 50 mg până la 1200 mg. La subiecții sănătoși s-au administrat oral doze unice, între 400 mg și 600 mg, sau doze zilnice repetate (8 zile) de 400 mg.

Absorbție

Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută.

Timpul până la atingerea C_{max} (T_{max}), după administrarea orală a ribociclib, a variat între 1 și 4 ore. Ribociclib a prezentat creșteri ușor suprapropoționale ale expunerii (C_{max} și ASC) în intervalul de doze testate (50 până la 1200 mg). După administrarea repetată a dozelor unice zilnice, starea de echilibru a fost atinsă, în general, după 8 zile și ribociclib s-a acumulat cu un raport de acumulare în medie geometrică de 2,51 (interval: 0,97 la 6,40).

Efectul alimentelor

Comparativ cu utilizarea în condiții de repaus alimentar, administrarea orală a unei doze unice de ribociclib 600 mg sub formă de comprimate filmate împreună cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi și calorii, nu a avut niciun efect asupra gradului și mărimii absorbției ribociclibului.

Distribuție

Legarea ribociclib de proteinele plasmatic umane *in vitro* a fost de aproximativ 70% și a fost independentă de concentrația plasmatică (10 la 10000 ng/ml). Ribociclib a fost distribuit în mod egal între hematii și plasmă, cu un raport sânge-plasmă mediu *in vivo* de 1,04. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru (V_{se}/F) a fost de 1090 l pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că ribociclib este eliminat, în principal, prin ficat, în mod preponderent prin intermediul CYP3A4, la om. În urma administrării orale a unei doze unice de 600 mg de [¹⁴C] ribociclib la om, căile metabolice principale pentru ribociclib au inclus oxidare (dezalchilare, C și/sau N-oxigenare, oxidare (-2H)) și combinații ale acestora. Conjugații de fază 2 ai metaboliților de fază I ai ribociclib au implicat N-acetilare, sulfatare, cistein conjugare, glicozilare și glucuroconjugare. Ribociclib a fost entitatea circulantă principală derivată din medicament în plasmă. Metaboliții circulanți principali au inclus metabolitul M13 (CCI284, N-hidroxilare), M4 (LEQ803, N-demetilare) și M1 (glucuroconjugare secundară). Activitatea clinică (farmacologică și de siguranță) a ribociclib a fost determinată, în principal, de medicamentul nemodificat, cu o contribuție neglijabilă din partea metaboliților circulanți.

Ribociclib a fost metabolizat extensiv, medicamentul nemodificat reprezentând 17,3% și 12,1% din doză în materiile fecale, respectiv urină. Metabolitul LEQ803 a fost un metabolit semnificativ în excreții și a reprezentat aproximativ 13,9%, respectiv 3,74% din doza administrată în materiile fecale, respectiv urină. Au fost identificați numeroși alți metaboliți atât în materiile fecale, cât și în urină, în cantități minore ($\leq 2,78\%$ din doza administrată).

Eliminare

Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică în medie geometrică (pe baza raportului de acumulare) a fost de 32,0 ore (63% CV) și clearance-ul oral aparent în medie geometrică (CL/F) a fost de 25,5 l/oră (66% CV) la starea de echilibru, la administrarea unei doze de 600 mg la pacienți cu cancer în stadiu avansat. Timpul terminal, aparent, de înjumătățire plasmatică în medie geometrică ($T_{1/2}$) al ribociclib a variat de la 29,7 la 54,7 ore și media geometrică a CL/F a ribociclib a variat de la 39,9 la 77,5 l/oră, în cazul administrării dozei de 600 mg în studiile efectuate la subiecți sănătoși.

Ribociclib și metaboliții săi sunt eliminați, în principal, prin materiile fecale, cu o contribuție mică a căii de eliminare renale. La 6 subiecți sănătoși, de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de [¹⁴C] ribociclib, 91,7% din doza totală radioactivă administrată a fost recuperată în 22 zile; materiile fecalele au fost calea principală de eliminare (69,1%), cu 22,6% din doză recuperată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Ribociclib a prezentat creșteri ușor supraproportionale ale expunerii (C_{max} și ASC) în intervalul de doze între 50 mg și 1200 mg, după administrarea atât de doze unice, cât și de doze repetate. Această analiză este limitată de dimensiunile mici ale probelor pentru majoritatea cohortelor cu administrare de doze diferite, cea mai mare parte din date provenind din cohorta în care s-a administrat doza de 600 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale care a inclus 77 pacienți cu funcție renală normală (eGFR ≥ 90 ml/min și $1,73$ m²), 76 pacienți cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60 până la <90 ml/min și $1,73$ m²) și 35 pacienți cu insuficiență renală moderată (eGFR 30 până la <60 ml/min și $1,73$ m²), insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii la ribociclib (vezi pct. 4.2). Nu a fost studiată farmacocinetica ribociclib la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică, insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra expunerii la ribociclib (vezi pct. 4.2). Expunerea medie la ribociclib a crescut cu mai puțin de 2 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (raport medie geometrică [RMG]: 1,50 pentru C_{max} ; 1,32 pentru ASC_{inf}) și severă (RMG: 1,34 pentru C_{max} ; 1,29 pentru ASC_{inf}). Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, care a inclus 160 pacienți cu cancer mamar, cu funcție hepatică normală, și 47 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra expunerii la ribociclib, susținând în continuare datele din studiul dedicat privind insuficiența hepatică (vezi pct. 4.2).

Efectul vârstei, greutății corporale, sexului și rasei

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei, greutății corporale sau sexului asupra expunerii sistemice a ribociclib care ar necesita ajustarea dozei. Datele privind diferențele farmacocinetice, determinate de rasă, sunt prea limitate pentru a trage concluzii.

Date privind interacțiunile *in vitro*

Efectul ribociclib asupra enzimelor citocromului P450

In vitro, ribociclib este un inhibitor reversibil al CYP1A2, CYP2E1 și CYP3A4/5 și un inhibitor dependent de timp al CYP3A4/5, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Evaluările *in vitro* au indicat faptul că ribociclib nu are potențialul de a inhiba activitatea CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Ribociclib nu are potențialul de inhibare în funcție de timp a CYP1A2, CYP2C9 și CYP2D6.

Datele *in vitro* indică faptul că ribociclib nu are potențialul de a induce enzimele UGT sau enzimele CYP, și anume CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 prin intermediul PXR. Prin urmare, este improbabil ca Kisqali să influențeze substraturile acestor enzime. Nu există suficiente date *in vitro* pentru a exclude potențialul ribociclib de a induce CYP2B6 via CAR.

Efectul transportorilor asupra ribociclib

Ribociclib este un substrat al P-gp *in vitro*, dar, pe baza datelor privind echilibrul masei, este improbabil ca inhibarea P-gp sau BCRP să influențeze mărimea absorbției ribociclib după administrarea orală în doze terapeutice. Ribociclib nu este un substrat pentru transportorii de captare hepatică OATP1B1, OATP1B3 sau OCT-1 *in vitro*.

Efectul ribociclib asupra transportorilor

Evaluările *in vitro* au indicat faptul că ribociclib are un potențial redus de a inhiba activitatea transportorilor P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 și BSEP. Ribociclib nu a inhibat OAT1, OAT3 sau MRP2 la concentrații *in vitro* relevante din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie de siguranță

Studiile cardiace de siguranță efectuate *in vivo* la câini au demonstrat prelungirea intervalului QTc în funcție de doză și concentrație, la o expunere care ar fi anticipată la pacienți după administrarea dozei recomandate de 600 mg. Există, de asemenea, potențialul de a induce incidente ale contracțiilor ventriculare premature (CVP) la valori crescute de expunere (aproximativ de 5 ori mai mari decât C_{max} clinică anticipată).

Toxicitatea după administrarea de doze repetate

Studiile privind toxicitatea după administrarea de doze repetate (schema de tratament cu durata de 3 săptămâni/1 săptămână pauză) de până la 27 săptămâni la șobolani și de până la 39 săptămâni la câini, au evidențiat sistemul hepatobiliar (modificări proliferative, coleastă, calculi biliari cu aspect de nisip și sindromul bilei îngroșate) ca organ-țintă principal al toxicității ribociclib. Organele-țintă asociate cu acțiunea farmacologică a ribociclib, în studiile cu doze repetate, includ măduva osoasă (hipocelularitate), sistemul limfoid (depleție limfoidă), mucoasa intestinală (atrofie), pielea (atrofie), oasele (formare diminuată a țesutului osos), rinichii (degenerare și regenerare concomitentă a celulelor epiteliale tubulare) și testiculele (atrofie). Pe lângă modificările atrofice observate la nivelul testiculelor, care au evidențiat o tendință spre reversibilitate, toate celelalte modificări au fost complet reversibile după o perioadă de 4 săptămâni de pauză, în care nu s-a administrat tratament. Expunerea la ribociclib la animale, în studiile privind toxicitatea, a fost, în general, mai mică sau egală cu cea observată la pacienții la care s-au administrat doze repetate de 600 mg/zi (pe baza ASC).

Toxicitatea asupra funcției de reproducere/Fertilitate

Ribociclib a evidențiat fetotoxicitate și teratogenitate, la doze care nu au determinat toxicitate maternă, la șobolan sau iepure. La șobolan, au fost observate greutate fetală redusă, însoțită de modificări scheletice, considerate tranzitorii și/sau legate de greutatea fetală mai mică. La iepure, au existat efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale, așa cum au evidențiat incidențele crescute ale anomaliilor fetale (malformații și modificări externe, viscerele și scheletice) și asupra creșterii fetale (greutate fetală mai mică). Aceste date au inclus lobi pulmonari mai mici/reduși ca dimensiune, vas de sânge suplimentar pe arcul aortic, hernia diafragmei, lob accesoriu absent sau lobi pulmonari (parțial) lipiți, lob pulmonar accesoriu redus ca dimensiune/mic (30 și 60 mg/kg), a treisprezecea coastă suplimentară/rudimentară, os hioid cu malformație congenitală și număr redus de falange ale policelui. Nu au existat dovezi ale mortalității embriofetale.

Ribociclib nu a fost evaluat în studii de fertilitate. Totuși, studiile privind toxicitatea cronică efectuate la șobolan și câine au evidențiat modificări atrofice la nivelul testiculelor după evaluarea histopatologică. Aceste efecte pot fi legate de acțiunea directă antiproliferativă asupra celulelor testiculare germinale, determinând atrofierea tubilor seminiferi.

La șobolan, ribociclib și metaboliții săi au trecut în laptele matern. Expunerea la ribociclib a fost mai mare în lapte decât în plasmă.

Genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate în sistemele bacteriene *in vitro* și în cele mamifere *in vitro* și sistemele *in vivo*, cu și fără activare metabolică, nu au indicat dovezi ale unui potențial genotoxic al ribociclib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Crospovidonă tip A
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Lecitină din soia (E322)
Alcool polivinilic (parțial hidrolizat)
Talc
Dioxid de titan (E171)
Gumă xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE (clorură de polivinil/policlorotrifluoroetilen) sau PA/Al/PVC (poliamidă/aluminiu/clorură de polivinil) care conțin 14 sau 21 comprimate filmate.

Ambalaje care conțin 21, 42 sau 63 comprimate filmate și ambalaje multiple care conțin 63 (3 cutii a câte 21), 126 (3 cutii a câte 42) sau 189 (3 cutii a câte 63) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1221/001-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisqali 200 mg comprimate filmate
ribociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate filmate
42 comprimate filmate
63 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Completați zilele săptămânii, începând cu prima zi a tratamentului. Marcați cu un cerc, după fiecare comprimat administrat.

Luați doza de Kisqali o dată pe zi, timp de trei săptămâni, urmate de o săptămână de pauză.

Fără Kisqali săptămâna aceasta.

Ziua

Săptămâna

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDERA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1221/001	21 comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/002	21 comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/003	42 comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/004	42 comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/005	63 comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/006	63 comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisqali 200 mg comprimate filmate
ribociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 63 (3 ambalaje a 21) comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 126 (3 ambalaje a 42) comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 189 (3 ambalaje a 63) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisqali 200 mg comprimate filmate
ribociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.
42 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.
63 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Completați zilele săptămânii, începând cu prima zi a tratamentului. Marcați cu un cerc, după fiecare comprimat administrat.

Luați doza de Kisqali o dată pe zi, timp de trei săptămâni, urmate de o săptămână de pauză.

Fără Kisqali săptămâna aceasta.

Ziua

Săptămâna

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDERA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisqali 200 mg comprimate filmate
ribociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kisqali 200 mg comprimate filmate ribociclib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kisqali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kisqali
3. Cum să utilizați Kisqali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kisqali
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kisqali și pentru ce se utilizează

Ce este Kisqali

Kisqali conține substanța activă ribociclib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai kinazelor ciclîn dependente (CDK).

Pentru ce se utilizează Kisqali

Kisqali este utilizat ca terapie hormonală inițială la femei aflate la post-menopauză, cu un tip de cancer mamar numit cancer mamar cu receptori hormonalî pozitivi, fără receptori 2 ai factorului uman de creștere epidermică, în stadiu avansat sau care s-a răspândit la nivelul altor părți ale corpului (metastazat). Acesta este utilizat împreună cu un alt tip de medicament, numit inhibitor de aromatază.

Cum acționează Kisqali

Kisqali acționează prin blocarea proteinelor numite kinaze 4 și 6 dependente de ciclîne, care sunt importante în creșterea și diviziunea celulară. Blocarea acestor proteine poate încetini creșterea celulelor canceroase și poate întârzia progresia cancerului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care acționează Kisqali sau de ce acest medicament v-a fost prescris, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kisqali

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot diferi de informațiile generale din acest prospect.

Nu utilizați Kisqali:

- dacă sunteți alergică la ribociclib, arahide, soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă credeți că puteți fi alergică, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kisqali, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Kisqali:

- Dacă aveți febră, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii cauzate de infecții (semne ale unui număr mic de leucocite).
- Dacă aveți orice probleme cu ficatul sau ați avut anterior orice tip de boală a ficatului.
- Dacă aveți sau ați avut tulburări cardiace sau tulburări de ritm cardiac, cum sunt ritm neregulat al bătailor inimii, inclusiv o tulburare numită sindrom prelungit al intervalului QT (prelungirea intervalului QT) sau concentrații mici ale potasiului, magneziului, calciului sau fosforului din sânge.

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Kisqali

Va trebui să efectuați în mod regulat analize ale sângelui, înaintea și în timpul tratamentului cu Kisqali, pentru verificarea funcției ficatului, a numărului de celule din sânge (leucocite, hematii și trombocite) și a electroliților (săruri din sânge, inclusiv potasiu, calciu, magneziu și fosfat) din organismul dumneavoastră. De asemenea, activitatea inimii dumneavoastră va fi monitorizată înaintea și în timpul tratamentului cu Kisqali, cu ajutorul unui test numit electrocardiogramă (EKG). Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate să vă scadă doza de Kisqali sau să întrerupă temporar administrarea acesteia, pentru a permite ficatului dumneavoastră, celulelor din sânge, concentrațiilor electroliților sau activității inimii dumneavoastră să revină la normal. De asemenea, medicul dumneavoastră poate decide să opriți definitiv tratamentul cu Kisqali.

Copii și adolescenți

Kisqali nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Kisqali împreună cu alte medicamente

Înainte de a lua Kisqali, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv medicamente sau suplimente alimentare eliberate fără prescripție medicală, dat fiind că acestea pot influența efectul Kisqali. Acestea includ, în special:

- Unele medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol sau posaconazol.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata HIV/AIDS, cum sunt ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir și efavirenz.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata convulsiile sau crizele convulsive (antiepileptice), cum sunt carbamazepină și fenitoină.
- Sunătoare (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de *Hypericum perforatum*) – un produs pe bază de plante, utilizat pentru a trata depresia și alte boli.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata probleme ale ritmului bătailor inimii sau tensiunea arterială mare, cum sunt amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină, sotalol și verapamil.
- Medicamente antimalarie, cum este clorochină.
- Antibiotice, cum sunt claritromicină, telitromicină, moxifloxacină și rifampicină.
- Unele medicamente utilizate pentru sedare sau anestezie, cum este midazolam.
- Unele medicamente utilizate ca antipsihotice, cum este haloperidol.
- Medicamente utilizate pentru a trata angina pectorală, cum este bepridil.
- Metadona, utilizată pentru a trata durerea sau dependența de opioide.
- Medicamente, cum este ondansetron cu administrare intravenoasă, utilizat pentru a preveni greața și vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratament cu medicamente pentru cancer).

Kisqali poate crește sau scădea concentrațiile din sânge ale altor medicamente. Acestea includ, mai ales:

- Medicamente utilizate pentru a trata simptomele hiperplaziei benigne de prostată, cum este alfuzosină.
- Antiaritmice, cum sunt amiodaronă sau chinidină.
- Antipsihotice, cum sunt pimozidă sau quetiapină.
- Medicamente utilizate pentru corectarea valorilor grăsimilor din sânge, cum sunt simvastatină sau lovastatină, pitavastatină, pravastatină sau rosuvastatină.
- Medicamente utilizate pentru a trata concentrațiile mari de zahăr din sânge (de exemplu, medicamentele pentru tratamentul diabetului zaharat), cum este metformin.
- Medicamente utilizate pentru a trata tulburările cardiace, cum este digoxină.
- Medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială pulmonară mare și disfuncția erectilă, cum este sildenafil.
- Medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială mică sau migrena, cum sunt ergotamină sau dihidroergotamină
- Unele medicamente utilizate pentru a trata convulsiile epileptice sau pentru sedare sau anestezie, cum este midazolam.
- Medicamente utilizate pentru a trata tulburările de somn, cum este triazolam.
- Analgezice, cum sunt alfentanil și fentanil.
- Medicamente utilizate pentru a trata tulburările gastro-intestinale, cum este cisapridă.
- Medicamente utilizate pentru prevenția rejektului de organ, cum sunt tacrolimus, sirolimus și ciclosporină (utilizate, de asemenea, pentru tratarea inflamației în poliartrita reumatoidă și psoriazis).
- Everolimus, utilizat pentru câteva tipuri de cancer și scleroză tuberoasă (utilizat și pentru a preveni respingerea unui organ transplantat).

Înainte de a începe tratamentul cu Kisqali, spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele și suplimentele alimentare, inclusiv medicamente pe bază de plante pe care le luați și dacă vi se prescrie un medicament nou după ce ați început tratamentul cu Kisqali.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigură dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele enumerate mai sus.

Kisqali împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să consumați grepfruit, rodii sau suc de grepfruit sau de rodii în timpul tratamentului cu Kisqali. Acestea pot modifica felul în care Kisqali este procesat în organismul dumneavoastră și pot crește cantitatea de Kisqali din sângele dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să luați Kisqali numai dacă ați trecut deja prin menopauză.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să prezentați un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Kisqali.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Kisqali poate duce la apariția oboselii. Prin urmare, trebuie să fiți precaută când conduceți vehicule sau folosiți utilaje în timpul tratamentului cu Kisqali.

Kisqali conține lecitină din soia

Dacă sunteți alergică la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să utilizați Kisqali

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va spune exact câte comprimate să luați și în ce zile. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigură. Nu modificați doza de Kisqali sau programul de administrare, fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Nu depășiți doza recomandată prescrisă de medicul dumneavoastră.

Cât Kisqali trebuie să luați

- Doza inițială recomandată de Kisqali este de 600 mg (3 comprimate de 200 mg) administrate o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Kisqali să luați; în anumite situații, medicul vă poate recomanda să luați o doză mai mică de Kisqali, de exemplu, 400 mg (2 comprimate a câte 200 mg) o dată pe zi sau 200 mg (1 comprimat a 200 mg) o dată pe zi, zilnic.
Un ciclu de tratament durează 28 zile. Luați Kisqali o dată pe zi, numai în zilele 1 până la 21 dintr-un ciclu de 28 zile. Cutia exterioară a ambalajului Kisqali include un „calendar” care vă permite să urmăriți administrarea dozei zilnice de Kisqali, încercuind fiecare comprimat pe care îl luați în decursul ciclului de 28 zile. Nu trebuie să luați Kisqali în zilele 22 până la 28 ale ciclului.
- Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza de inhibitor de aromatază pe care trebuie să o luați în asocieră cu Kisqali și când trebuie să o luați.

Este foarte important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Dacă prezentați anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați o doză mai mică, să întrerupeți temporar administrarea sau să opriți permanent Kisqali.

Când să luați Kisqali

Luați Kisqali o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, de preferat, dimineața. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să luați medicamentul.

Cum să luați Kisqali

Comprimatele de Kisqali trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite). Nu luați niciun comprimat care este rupt, fisurat sau care nu este intact.

Kisqali împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să luați Kisqali o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, de preferat, dimineața. Puteți lua medicamentul cu sau fără alimente.

Cât timp trebuie să luați Kisqali

Luați Kisqali o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 dintr-un ciclu de 28 zile. Continuați tratamentul cu Kisqali atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Acesta este un tratament pe termen lung, posibil va dura luni sau ani. Medicul dumneavoastră va monitoriza în mod regulat starea dumneavoastră, pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă utilizați mai mult Kisqali decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate sau dacă cineva ia medicamentul dumneavoastră, contactați imediat un medic sau spitalul pentru recomandări. Arătați ambalajul Kisqali. Poate fi necesară administrarea de tratament medical.

Dacă omiteți o doză de Kisqali

Dacă vomitați după administrarea unei doze sau uitați să administrați o doză, săriți peste doza omisă în acea zi. Luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă. În schimb, așteptați până când este momentul administrării dozei următoare, apoi luați doza obișnuită.

Dacă încetați să utilizați Kisqali

Înteruperea tratamentului cu Kisqali poate duce la agravarea stării dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea Kisqali dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare în timpul tratamentului cu Kisqali:

- Febră, frisoane, stare de slăbiciune și infecții frecvente, cu simptome cum sunt durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne ale unui număr scăzut de diverse tipuri de celule sanguine). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome noi sau agravate. Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).**
- Oboseală, mâncărimi și îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, greață sau vărsături, pierdere a poftei de mâncare, durere în partea dreaptă de sus a stomacului (abdomenului), urină de culoare închisă sau de culoare maronie, sau dacă prezentați sângerări sau învinețire care apar mai ușor decât este normal (acestea pot fi semne ale unei probleme a ficatului). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome noi sau agravate. Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).**
- Durere sau disconfort în piept, modificări ale ritmului bătăilor inimii (bătăi rapide sau lente), palpitații, senzație de confuzie, leșin, amețeală, colorarea în albastru a buzelor, scurtare a respirației, umflare (edem) la nivelul membrelor inferioare sau pielii (acestea pot fi semne ale unor probleme cu inima). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome noi sau agravate. Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).**

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza, să vă întrerupă temporar tratamentul cu Kisqali sau să vă oprească permanent tratamentul.

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse posibile includ reacțiile enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Oboseală, paloare a pielii (semn posibil al numărului mic de hematii, anemie)
- Urinare dureroasă și frecventă (semne ale unei infecții a căilor urinare)
- Poftă de mâncare redusă
- Scurtare a respirației, dificultate la respirație
- Durere de spate
- Greață (senzație de rău)
- Diaree
- Vărsături
- Constipație
- Ulcerații la nivelul gurii, cu inflamare a gingiilor (stomatită)
- Durere abdominală (de stomac)
- Cădere sau subțiere a părului (alopecie)
- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)

- Oboseală (fatigabilitate)
- Stare de slăbiciune (astenie)
- Febră (febră cu valori mari)
- Durere de cap
- Umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem periferic)
- Probleme cu somnul

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare sau învinețire spontane (semne ale unui număr mic de trombocite)
- Lăcrimare în exces
- Senzație de uscăciune la nivelul ochilor
- Concentrații mici ale calciului din sânge, care pot duce uneori la apariția crampelor
- Concentrații mici ale fosfatului din sânge
- Sângerări la nivelul nasului
- Gust neobișnuit în gură (disgeuzie)
- Stomac deranjat, indigestie, arsuri la nivelul stomacului (dispepsie)
- Rezultat anormal al analizelor funcției rinichilor (concentrație mare de creatinină în sânge)
- Scădere în greutate
- Înroșire a pielii (eritem)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kisqali

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau orice semne că s-a umblat la medicament.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kisqali

- Substanța activă este ribociclib. Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină; crospovidonă tip A; hidroxipropilceluloză de joasă substituție; stearat de magneziu; dioxid de siliciu coloidal anhidru.
Filmul comprimatului: oxid negru de fer (E172); oxid roșu de fer (E172); lecitină din soia (E322); alcool polivinilic (parțial hidrolizat); talc; dioxid de titan (E171); gumă xantan.

Cum arată Kisqali și conținutul ambalajului

Kisqali este disponibil sub formă de comprimate filmate, în blistere din aluminiu.

Comprimatele filmate sunt de culoare gri-violet deschis, fără linie mediană, rotunde, marcate cu „RIC” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 21, 42 sau 63 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 63 (3 cutii a câte 21), 126 (3 cutii a câte 42) sau 189 (3 cutii a câte 63) comprimate filmate.

Ambalajele de Kisqali care conțin 63 comprimate sunt destinate utilizării de către pacientele care iau doza zilnică completă de ribociclib de 600 mg (3 comprimate o dată pe zi).

Ambalaje Kisqali care conțin 42 comprimate sunt destinate utilizării de către pacientele care iau doza zilnică completă de ribociclib de 400 mg (2 comprimate o dată pe zi).

Ambalaje Kisqali care conțin 21 comprimate sunt destinate utilizării de către pacientele care iau doza zilnică completă de ribociclib de 200 mg (1 comprimat o dată pe zi).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

Κύπρος

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

Latvija

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

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.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>