

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALAMOR 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ribosiklib süksinat 254,40 mg
(200 mg ribosiklibe karşılık gelmektedir)

Yardımcı maddeler:

Soya lesitin 0,344 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık grimsi mor, çentiksiz, yuvarlak, eğimli kenarlı, bir tarafında "RIC" ve diğer tarafında "NVR" işlemeli.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VALAMOR, letrozol ile kombine tedavilerde, en az %10 östrojen reseptörü pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif postmenopozal metastatik meme kanseri olan, adjuvan tedavinin tamamlanmasından 12 ay sonra relaps yapmış ya da ileri evre meme kanseri için daha önce hiçbir endokrin tedavi almamış hastalarda endikedir.

VALAMOR, fulvestrant ile kombine tedavilerde, en az %10 östrojen reseptörü pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER) negatif postmenopozal metastatik meme kanseri olan, daha önce fulvestrant ile tedavi edilmemiş hastalarda endikedir,

- 1- Metastatik hastalığın tedavisi için en az 6 ay boyunca ve en az bir basamak aromataz inhibitörü aldıktan sonra klinik ve/veya radyolojik hastalık progresyonu varlığında fulvestrant ile kombinasyon halinde;
- 2- En az 12 ay boyunca adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi aldıktan sonra veya adjuvan aromataz inhibitörü tedavisini tamamladıktan sonraki 12 ay içinde relaps gösteren hastalarda fulvestrant ile kombinasyon halinde.
 - a) Adjuvan aromataz inhibitörü tedavisinin ilk 12 ayı içinde relaps yapan hastalarda kullanılmaz.
 - b) Metastatik hastalık için bir sıradan daha fazla aromataz inhibitörü almış hastalarda kullanılmaz.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VALAMOR ile tedavi, anti-kanser tedavilerin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

VALAMOR'un önerilen dozu, 28 günlük bir siklusu tamamlayacak şekilde arka arkaya 21 gün süreyle günde bir kez oral yoldan alınan 600 mg (üç adet 200 mg film kaplı tablet) ve bunu izleyen tedavisiz 7 gün şeklindedir. VALAMOR aç veya tok karnına alınabilir (bkz. bölüm 4.5). Tedavi, hasta tedaviden klinik fayda gördüğü sürece veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar sürdürülmelidir.

VALAMOR, 2,5 mg letrozol ya da 500 mg fulvestrant ile birlikte kullanılmalıdır.

VALAMOR letrozol ile birlikte kullanıldığında letrozol, 28 günlük siklus boyunca günde bir kez alınmalıdır. Lütfen ilave bilgiler için letrozolün Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

VALAMOR fulvestrant ile birlikte kullanıldığında fulvestrant, intramüsküler olarak 1., 15. ve 29. günlerde ve daha sonra ayda bir kere uygulanır. Lütfen ilave bilgiler için fulvestrantın Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

VALAMOR aç veya tok karnına alınabilir (bkz. bölüm 4.5). Hastalar dozlarını her gün yaklaşık olarak aynı saatte, tercihen sabah saatlerinde almaya teşvik edilmelidir. Hasta dozu aldıktan sonra kusarsa veya bir dozu atlarsa, o gün ilave bir doz alınmamalıdır. Bir sonraki reçete edilmiş doz normal zamanında alınmalıdır.

Doz modifikasyonları

Ağır veya tolere edilemeyen advers ilaç reaksiyonlarının kontrol edilebilmesi için dozlara geçici olarak ara vermek, dozu azaltmak veya VALAMOR tedavisini kesmek gerekebilir. Dozda azaltma gerekiyorsa önerilen doz azaltımı kılavuzları Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1 Önerilen doz modifikasyonu kılavuzları

| | VALAMOR | |
|---------------------|-------------|--------------------------|
| | Doz | 200 mg'lık tablet sayısı |
| Başlangıç dozu | 600 mg/gün | 3 |
| İlk doz azaltımı | 400 mg/gün | 2 |
| İkinci doz azaltımı | 200 mg*/gün | 1 |

* Eğer 200 mg/günün de altında doz azaltımı gerekiyorsa tedavi bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir.

Tablo 2, 3, 4 ve 5'te belirli advers ilaç reaksiyonlarının kontrolü için dozlara ara verme, doz azaltma ve tedavinin kesilmesi ile ilgili öneriler özetlenmektedir. Her hastanın tedavi planına, hasta bazında yapılan fayda/risk değerlendirmesine dayalı olarak tedaviden sorumlu hekimin klinik değerlendirmesi yön vermelidir (bkz. bölüm 4.4).

VALAMOR ile tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı yapılmalıdır. VALAMOR ile tedaviye başlandıktan sonra tam kan sayımı izlemi ilk 2 döngü süresince iki haftada bir, sonraki her 4 siklusun başında ve sonrasında klinik durum gerektirdikçe yapılmalıdır.

Tablo 2 Doz modifikasyonu ve yönetimi – Nötropeni

| Derece 1 veya 2* (MNS 1000/mm ³) | Derece 3* (MNS 500 - <1000/mm ³) | Derece 3* febril nötropeni ** | Derece 4* (MNS <500/mm ³) |
|---|---|----------------------------------|--|
|---|---|----------------------------------|--|

| | | | | |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
| | - ≤NAS) | | | |
| Nötropeni | Herhangi bir doz ayarlaması gerekmez | Derece ≤2'ye düzelme olana kadar dozlara ara verilir. VALAMOR'a aynı doz düzeyinden devam edilir. Eğer toksisite 3. derecede tekrar görülürse: Derece ≤2'ye düzelme olana kadar dozlara ara verilir, ardından VALAMOR'a devam edilir ve doz 1 seviye düşürülür. | Derece ≤2'ye düzelme olana kadar dozlara ara verilir. VALAMOR'a devam edilir ve doz 1 seviye düşürülür. | Derece ≤2'ye düzelme olana kadar dozlara ara verilir. VALAMOR'a devam edilir ve doz 1 seviye düşürülür. |
| <p>* Derecelendirme AOOTK Versiyon 4.03'e göredir (AOOTK= Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriteri).</p> <p>** >38,3°C'lik tek bir ateşle derece 3 nötropeni (ya da bir saatten fazla >38°C ve/veya eşzamanlı enfeksiyon)</p> <p>MNS: Mutlak nötrofil sayısı, NAS: Normalin alt sınırı</p> | | | | |

VALAMOR ile tedaviye başlanmadan karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. VALAMOR ile tedaviye başlandıktan sonra karaciğer fonksiyon testleri izlemi ilk 2 döngü süresince iki haftada bir, sonraki her 4 siklusun başında ve sonrasında klinik durum gerektirdikçe yapılmalıdır. Eğer derece ≥2 anomaliler görülürse daha sık izlem yapılması önerilir.

Tablo 3 Doz modifikasyonu ve yönetimi – Hepatobiliyer toksisite

| | Derece 1* (>NÜS – 3 x NÜS) | Derece 2* (>3 ila 5 x NÜS) | Derece 3* (>5 ila 20 x NÜS) | Derece 4* (>20 x NÜS) |
|--|---|--|---|------------------------------------|
| 2 x NÜS üzerinde total bilirubin artışının eşlik etmediği başlangıca göre AST ve/veya ALT yükselmeleri**, | Herhangi bir doz ayarlaması gerekmez | Başlangıç derece < 2: başlangıçtaki dereceye eşit veya bu derece altına düşüş olana kadar dozlara ara verilir, ardından VALAMOR'a aynı doz düzeyinden devam edilir. Eğer derecede 2 tekrar görülürse, VALAMOR'a bir sonraki düşük doz düzeyinden devam | Başlangıçtaki dereceye eşit veya bu derece altına düşüş olana kadar VALAMOR dozuna ara verilir, ardından bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir. Eğer derecede 3 tekrar görülürse, VALAMOR | VALAMOR tedavisi kesilir. |

| | | | | |
|--|--|--|-------------------|--|
| | | edilir. | tedavisi kesilir. | |
| | | Başlangıç derece 2: Dozlara herhangi bir ara verilmez. | | |
| Kolestaz yokluğunda AST ve/veya ALT'ta total bilirubin artışının eşlik ettiği kombine yükselmeler | Eğer hastalar başlangıçtaki derece fark etmeksizin total bilirubin >2x NÜS ile birlikte ALT ve/veya AST > 3x NÜS geliştirse, VALAMOR tedavisi kesilir. | | | |
| * Derecelendirme AOOTK Versiyon 4.03'e göredir (AOOTK= Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriteri) | | | | |
| ** Başlangıç = tedavi başlangıcı öncesinde | | | | |
| NÜS=Normalin üst sınırı | | | | |

Tedaviye başlanmadan önce EKG değerlendirmesi yapılmalıdır. VALAMOR ile tedaviye başlandıktan sonra EKG, ilk siklusun yaklaşık 14. gününde ve ikinci siklusun başında, sonrasında klinik durum gerektirdikçe tekrarlanmalıdır. Tedavi sırasında QTcF uzaması olursa daha sık EKG izlemi önerilir.

Tablo 4 Doz modifikasyonu ve yönetimi – QT uzaması

| | |
|---|---|
| QTcF >480 milisaniye gösteren EKG'ler | 1. Dozlara ara verilmelidir. 2. Eğer QTcF uzaması <481 milisaniyeye düzelirse tedaviye sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir. 3. Eğer QTcF ≥481 milisaniye tekrar görülürse, QTcF <481 milisaniyeye düzeline kadar ara verilir ve sonra VALAMOR'a bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir. |
| QTcF >500 milisaniye gösteren EKG'ler | Eğer QTcF değeri EKG'de >500 milisaniye ise, QTcF <481 milisaniye olana kadar VALAMOR'a ara verilir, ardından VALAMOR'a bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir. Eğer >500 milisaniyeye QTcF aralığı uzaması veya başlangıca göre >60 milisaniye değişiklik, Torsade de Pointes veya polimorfik ventriküler taşikardi ya da ciddi aritmi işaretleri/belirtileri ile bir arada görülürse, VALAMOR tedavisi kalıcı olarak kesilir. |

Tablo 5 Doz modifikasyonu ve yönetimi – Diğer toksisiteler *

| Diğer toksisiteler | Derece 1 veya 2** | Derece 3** | Derece 4** |
|---------------------------|---|---|---------------------------|
| | Herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Uygun medikal tedavi | Derece ≤ 1'e kadar dozlara ara verilir, ardından VALAMOR'a | VALAMOR tedavisi kesilir. |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | başlatılır ve klinik durumun gerektirdiği şekilde izlem yapılır. | aynı doz düzeyinden devam edilir. Eğer derecede 3 tekrar görülürse, VALAMOR'a bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir. | |
| * Nötropeni, hepatotoksisite ve QT aralığı uzaması hariç. | | | |
| ** Derecelendirme AOOTK Versiyon 4.03'e göre (AOOTK= Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriteri) | | | |

Doz modifikasyonu kılavuzları ve toksisite durumunda diğer ilgili güvenlik bilgileri için birlikte uygulanan letrozolün veya fulvestrantın KÜB'ünü inceleyiniz.

VALAMOR'un güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı için doz modifikasyonu

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır ve daha düşük CYP3A4 inhibisyonu potansiyeli bulunan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir. Eğer hastaların ribosiklib ile aynı zamanda güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile tedavi edilmesi şart ise VALAMOR dozu günde bir kez 400 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Dozları günlük 400 mg ribosiklibe azaltılmış hastalarda ve bir güçlü CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanmaya başlatılmasının kaçınılamadığı hastalarda doz 200 mg'a düşürülmelidir.

Dozları günlük 200 mg ribosiklibe azaltılmış hastalarda ve bir güçlü CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanmaya başlatılmasının kaçınılamadığı hastalarda VALAMOR tedavisi kesilmelidir.

Hasta bazında değişkenlik nedeniyle, önerilen doz ayarlamaları tüm hastalarda optimum olmayabilir, bu nedenle toksisite belirtilerinin yakın takibi önerilmektedir. Eğer güçlü inhibitör kesilirse, güçlü CYP3A4 inhibitörünün en az 5 yarılanma ömrü geçtikten sonra VALAMOR dozu, güçlü CYP3A4 inhibitörü ile tedaviye başlanmadan önce kullanılmakta olan doza değiştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

VALAMOR günde bir defa oral yolla, aç veya tok karnına alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır ve yutulmadan önce çiğnememeli, ezilmemeli ya da bölünmemelidir. Kırık, çatlak veya başka bir şekilde bütünlüğü bozulmuş hiçbir tablet alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda 400 mg'lık bir başlangıç dozu önerilir (bkz. bölüm 5.2) Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda toksisite belirtilerinin yakın takip ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf A) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetli (Child-Pugh sınıf B) ve şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf C) olan hastalar artan ribosiklib maruziyeti (2 kattan daha az) yaşayabilirler ve bu

hastalarda günde bir kez 400 mg başlangıç dozu önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

VALAMOR'un 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adölesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da yer fıstığına, soyaya ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kritik visseral hastalık

Ribosiklinin etkililiği ve güvenliliği kritik visseral hastalığı olan hastalarda araştırılmamıştır.

Nötropeni

Nötropenin şiddetine bağlı olarak Tablo 2'de tarif edildiği gibi VALAMOR ile tedaviye ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (bkz. bölüm 4.2).

Hepatobilyer toksisite

VALAMOR ile tedaviye başlanmadan karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. VALAMOR ile tedaviye başlandıktan sonra karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Transaminaz yükselmelerinin şiddetine bağlı olarak Tablo 3'te tarif edildiği gibi VALAMOR ile tedaviye ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8). Başlangıçta AST/ALT derece ≥ 3 yükselmeleri olan hastalar için öneriler belirlenmemiştir.

QT aralığında uzama

Çalışma E2301'de (MONALEESA-7) VALAMOR artı tamoksifen alan hastaların 14/87'sinde (%16,1) ve VALAMOR artı bir nonsteroidal aromataz inhibitörü (NSAI) alan hastaların 18/245'inde (%7,3), çalışma başlangıcına kıyasla > 60 milisaniyelik bir QTcF aralığı artışı gözlenmiştir. VALAMOR'un tamoksifen ile kombinasyon halinde kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Tedaviye başlanmadan önce EKG değerlendirmesi yapılmalıdır. VALAMOR ile tedavi sadece QTcF değerleri <450 milisaniye olan hastalarda başlatılmalıdır. EKG, ilk siklusun yaklaşık 14. gününde ve ikinci siklusun başında, sonrasında klinik durum gerektirdikçe tekrarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Tedaviye başlanmadan önce, ilk altı siklusun başında ve sonrasında klinik durum gerektirdikçe serum elektrolitlerinin (potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum dahil) izlemi yapılmalıdır. Anormallik varsa VALAMOR ile tedaviye başlanmadan önce ve VALAMOR ile tedavi sırasında düzeltilmelidir.

Hali hazırda QTc uzaması olan ya da QTc uzaması açısından önemli riske sahip hastalarda VALAMOR kullanımından kaçınılmalıdır. Bu hastalar:

- Uzun QT sendromu olan hastalar.
- Yakın zamanda geçirilmiş miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stabil

olmayan anjina ve bradiaritmiler dahil kontrol edilmemiş veya önemli kalp hastalığı olan hastalar.

- Elektrolit anormallikleri olan hastalardır.

QTcF aralığında klinik olarak anlamlı uzamaya yol açabileceğinden VALAMOR'un QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ve/veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.5 ve 5.1). Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile tedaviden kaçınılamazsa, doz günde bir kez 400 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Tedavi sırasında gözlenen QT uzamasına bağlı olarak Tablo 4'te tarif edildiği gibi VALAMOR ile tedaviye ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (bkz. bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

Embriyo-fetal Toksikite

Hayvan çalışmalarından ve etki mekanizmasından elde edilen bulgulara göre VALAMOR hamile bir kadına uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Hayvan üreme çalışmalarında, hamile sıçanlara ve tavşanlara organojenez sırasında ribosiklib uygulanması, maternal maruziyette embriyo-fetal toksisitelere yol açmıştır ve bu, insan klinik maruziyetinin eğri altındaki alana (EAA) göre sırasıyla 0,6 ve 1,5 katı olmuştur. Hamile kadınları fetüs üzerindeki potansiyel riskler hakkında uyarılması gerekir. Üreme potansiyeli olan kadınlara, VALAMOR ile tedavi sırasında ve son dozdan en az 3 hafta sonrasına kadar etkili kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları önerilir.

Şiddetli kutanöz reaksiyonlar

VALAMOR tedavisi ile toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir. Şiddetli kutanöz reaksiyonları düşündüren işaret ve semptomlar (örn., sıklıkla kabarcıklar veya mukozal lezyonlar ile birlikte progresif geniş çaplı deri döküntüsü) ortaya çıkarsa, VALAMOR acilen bırakılmalıdır.

CYP3A4 substratları

Ribosiklib 600 mg dozda güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve 400 mg dozda orta güçte bir CYP3A4 inhibitörüdür. Bu nedenle, ribosiklib CYP3A4 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle etkileşime girebilir ki bu da CYP3A4 substratlarının serum konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.5). Dar terapötik indekse sahip duyarlı CYP3A4 substratları ile eşzamanlı kullanım durumunda dikkat önerilmektedir ve CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler için diğer ürünün KÜB'üne danışılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, VALAMOR'u kullanırken ve son dozdan en az 21 gün sonrasına kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Soya lesitini

VALAMOR soya lesitini içerir. Yer fıstığına veya soyaya aşırı duyarlılığı olan hastalar VALAMOR almamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ribosiklibin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilen maddeler

Ribosiklib başlıca CYP3A4 ile metabolize olur. Dolayısıyla, CYP3A4 enzimi aktivitesini etkileyebilen tıbbi ürünler, ribosiklibin farmakokinetiğini etkileyebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörü ritonavirin (14 gün boyunca günde iki kez 100 mg) 400 mg'lık tekli ribosiklib dozu

ile birlikte uygulanması sağlıklı gönüllülerde ribosiklib maruziyetini (EAA_{inf}) ve pik konsantrasyonunu (C_{maks}) tek başına verildiğinde 400 mg'lık tekli ribosiklib dozuna kıyasla sırasıyla 3,2 ve 1,7 kat artırmıştır. LEQ803 (ana maruziyetin %10'undan azını oluşturan baskın ribosiklib metaboliti) için C_{maks} ve EAA_{last} sırasıyla %96 ve %98 azalmıştır.

Bunlarla sınırlı olmamak üzere klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakuinavir, telaprevir, telitromisin verapamil ve vorikonazol dahil güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). CYP3A4'yı inhibe etme potansiyeli daha düşük alternatif eşzamanlı tıbbi ürünler göz önünde bulundurulmalı ve hastalar ribosiklib ile ilişkili advers olaylar açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Eğer VALAMOR'un güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile bir arada kullanımından kaçınılamıyorsa, VALAMOR'un dozu bölüm 4.2'de tanımlandığı şekilde azaltılmalıdır. Öte yandan, bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.2). Hastalar arasındaki değişkenlik nedeniyle önerilen doz ayarlamaları tüm hastalarda optimal olmayabilir ve bu nedenle ribosiklib ile ilişkili advers olaylar için yakın izlem önerilir. VALAMOR ile ilişkili toksisite görülmesi durumunda doz modifiye edilmeli veya toksisite düzeline kadar tedaviye ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Güçlü CYP3A4 inhibitörü bırakılırsa CYP3A4 inhibitörünün en az 5 yarılanma ömründen sonra (söz konusu CYP3A4 inhibitörünün KÜB'ünü inceleyiniz), VALAMOR, güçlü CYP3A4 inhibitörünün başlatılmasından önce kullanılanla aynı dozda yeniden başlatılmalıdır.

Fizyoloji temelli farmakokinetik simülasyonları, 600 mg'lık ribosiklib dozunda orta güçte bir CYP3A4 inhibitörünün (eritromisin) ribosiklib kararlı durum C_{maks} ve EAA değerini sırasıyla 1,2 kat ve 1,3 kat artırabileceğini düşündürmüştür. Ribosiklib dozları günde bir kez 400 mg'a azaltılmış hastalar için kararlı durum C_{maks} ve EAA değerindeki artışın sırasıyla tahminen 1,4 ve 2,1 kat olduğu hesaplanmıştır. 200 mg'lık günlük dozdaki etkinin sırasıyla 1,7 ve 2,8 kat olacağı öngörülmüştür. Hafif veya orta şiddette CYP3A4 inhibitörleri ile tedavinin başlatılmasında ribosiklib dozunda ayarlama gerekli değildir. Bununla birlikte, ribosiklib ile ilişkili advers olayların izlenmesi önerilmektedir.

Hastalara greyfurt veya greyfurt suyundan uzak durmaları söylenmelidir. Bunların sitokrom CYP3A4 enzimlerini inhibe ettiği bilinmektedir ve ribosiklibe maruziyeti artırabilirler.

Ribosiklibin plazma konsantrasyonlarını düşürebilen maddeler

Güçlü CYP3A4 indükleyici rifampisin (14 gün boyunca günde 600 mg) 600 mg'lık tekli ribosiklib dozu ile birlikte uygulanması ribosiklib EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sağlıklı gönüllülerde tek başına verilen tekli 600 mg ribosiklib dozuna kıyasla sırasıyla %89 ve %81 azaltmıştır. LEQ803 C_{maks} değeri 1,7 kat artarken EAA_{inf} değeri %27 azalmıştır. Böylece güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımı azalmış maruziyete ve sonuçta etkisizlik riskine yol açabilir. Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır; bunlar fenitoin, rifampisin, karbamazepin ve sarı kantaronu (*Hypericum perforatum*) içermekle beraber bunlarla sınırlı değildir. CYP3A4'ü indükleme potansiyeli olmayan ya da minimum potansiyele sahip alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir.

Orta güçte CYP3A4 indükleyicisinin ribosiklib maruziyeti üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Fizyoloji bazlı farmakokinetik simülasyonları orta güçte CYP3A4 indükleyicisinin (efavirenz) kararlı durum ribosiklib C_{maks} ve EAA değerini sırasıyla %51 ve %70 azaltabileceğini düşündürmüştür. Böylece orta güçte CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımı azalmış maruziyete ve sonuç olarak özellikle günde bir kez 400 mg veya 200 mg'da ribosiklib ile tedavi edilen hastalarda bozulmuş etkililik riskine yol açabilir.

Plazma konsantrasyonları VALAMOR ile değişebilen maddeler

Ribosiklib orta güç ila güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olup, CYP3A4 ile metabolize edilen tıbbi substratlarla etkileşime girebilir ki bu da eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünün serum konsantrasyonlarında artışa yol açabilir.

Sağlıklı gönüllülerde tek başına midazolam (CYP3A4 substratı) uygulaması ile karşılaştırıldığında midazolamın çoklu VALAMOR (400 mg) dozları ile birlikte uygulanması midazolam maruziyetini %280 yükseltmiştir (3,80 kat). Fizyolojik esaslı farmakokinetiğın (FEFK) kullanıldığı simülasyonlar, klinik olarak anlamlı 600 mg dozunda verilen VALAMOR'un midazolam EAA değerini 5,2 kat artırmasının beklendiğini göstermiştir. Bu nedenle, genel olarak, VALAMOR başka bir tıbbi ürün ile birlikte uygulandığında, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıma ilişkin öneriler için diğer ürünün KÜB'üne başvurulmalıdır. VALAMOR, dar terapötik endekse sahip CYP3A4 substratları ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.4). Bunlarla sınırlı olmamak üzere alfentanil, siklosporin, everolimus, fentanil, sirolimus ve takrolimus dahil dar terapötik endekse sahip duyarlı CYP3A4 substratlarının dozunun azaltılması gerekebilir çünkü ribosiklib bunların maruziyetini artırabilir.

600 mg dozundaki ribosiklibin şu CYP3A4 substratları ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır: alfuzosin, amiodaron, sisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihiroergotamin, ketiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

Sağlıklı gönüllülerde tek başına kafein (CYP1A2 substratı) alınması ile karşılaştırıldığında kafeinin çoklu VALAMOR (400 mg) dozları ile birlikte alınması kafein maruziyetini %20 (1,20 kat) artırmıştır. Klinik olarak anlamlı 600 mg dozunda FEFK'nin kullanıldığı simülasyonlar, ribosiklibin CYP1A2 substratları üzerinde sadece çok zayıf inhibitör etkisini öngörmüştür (EAA değerinde <2 kat artış).

Taşıyıcıların substratları olan maddeler

İn vitro değerlendirmeler, VALAMOR'un ilaç taşıyıcıları P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 ve BSEP'in aktivitelerini inhibe etme yönünde potansiyele sahip olduğuna işaret etmiştir. Digoksin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin ve metformini içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan dar terapötik indeks sergileyen bu taşıyıcıların duyarlı substratları ile eşzamanlı tedavisi sırasında toksisite açısından dikkat ve takip tavsiye edilir.

İlaç-besin etkileşimleri

VALAMOR aç veya tok karnına uygulanabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Hastalara VALAMOR kullanırken greyfurt veya greyfurt suyundan uzak durmaları söylenmelidir.

Gastrik pH değerini yükselten tıbbi ürünler

Ribosiklib 4,5 pH değerinde veya bu değerin altında ve biyo-uyumlu ortamlarda (pH 5,0 ve 6,5) yüksek çözünürlük sergiler. Ribosiklibin gastrik pH'i yükselten tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması klinik bir çalışmada değerlendirilmemiştir; ancak popülasyon farmakokinetiği ve kompartımanlı olmayan farmakokinetik analizlerinde değişmiş ribosiklib emilimi gözlenmemiştir.

Ribosiklib ve letrozol arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi

Meme kanseri olan hastalarda yürütölen klinik çalışmadan ve popülasyon farmakokinetiği analizinden veriler bu tıbbi ürünlerin birlikte uygulanmasından sonra ribosiklib ve letrozol arasında ilaç etkileşimi olmadığını göstermiştir.

Ribosiklib ile anastrozol arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi

Meme kanseri olan hastalardaki bir klinik çalışmaya ait veriler, ribosiklib ile anastrozolün bir arada uygulanmasından sonra bu tıbbi ürünler arasında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimine işaret etmemiştir.

Ribosiklib ve fulvestrant arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi

Meme kanserli hastalarda yürütülen klinik çalışmadan elde edilen veri, bu iki tıbbi ürünün birlikte uygulanmasını takiben fulvestrantın ribosiklib maruziyeti üzerinde klinik olarak ilişkili etkisinin olmadığını göstermiştir.

Ribosiklib ile tamoksifen arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi

Meme kanseri olan hastalardaki bir klinik çalışmaya ait veriler, ribosiklib ile tamoksifenin bir arada uygulanmasından sonra tamoksifen maruziyetinin yaklaşık 2 kat arttığını göstermiştir.

Ribosiklib ile oral kontraseptifler arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi

Ribosiklib ile oral kontraseptifler arasında ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir (bkz. bölüm 4.6).

Beklenen etkileşimler

QT aralığını uzatabilen anti-aritmik tıbbi ürünler ve diğer tıbbi ürünler:

VALAMOR'un anti-aritmik tıbbi ürünler gibi QT aralığını uzatma potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünler (bunlarla sınırlı olmamak üzere amiodaron, disopiramid, prokainamid, kinidin ve sotalol) ve QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünler (bunlarla sınırlı olmamak üzere klorokuin, halofantrin, klaritromisin, siprofloksazin, levofloksasin, azitromisin, haloperidol, metadon, moksifloksasin, bepridil, pimozid ve intravenöz ondansetron) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Ayrıca, VALAMOR'un tamoksifen ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.1, 4.4 ve 5.1).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VALAMOR ile tedaviye başlanmadan önce gebelik durumu teyit edilmelidir.

VALAMOR kullanmakta olan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların tedavi sırasında ve VALAMOR ile tedaviyi bıraktıktan sonra en az 21 gün süreyle etkili doğum kontrolü (örn. çift bariyer kontrasepsiyon) uygulamaları gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve gerekli kontrol gruplarına yer veren çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, ribosiklib hamile kadınlara uygulandığında fetal zarara neden olabilir (bkz. bölüm 5.3). VALAMOR'un hamilelik esnasında ve çocuk doğurma potansiyeli olup kontrasepsiyon yöntemi uygulamayan kadınlarda uygulanması önerilmemektedir.

Ribosiklibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VALAMOR, yarar-risk değerlendirmesine göre gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

VALAMOR, emzirmenin ocuk açısından faydası ve VALAMOR tedavisinin emziren anne açısından faydası değerlendirilerek, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Ribosiklibin insan style atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ribosiklibin emen bebek ve süt üretimi üzerine etkisini gösteren veri bulunmamaktadır. Ribosiklib ve metabolitleri sıçan sütüne kolaylıkla geçmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, ribosiklibin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da VALAMOR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin ocuk açısından faydası ve VALAMOR tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. VALAMOR kullanan kadınların son VALAMOR dozundan en az 21 gün sonrasına kadar emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ribosiklibin fertilite üzerine etkilerini gösteren klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre, ribosiklib üreme potansiyeli bulunan erkeklerde fertiliteyi zayıflatabilir (bkz. bölüm 5.3).

Risk zeti

Hayvan çalışmalarından ve etki mekanizmasından elde edilen bulgulara dayanarak, VALAMOR hamile bir kadına uygulandığında fetal zarara neden olabilir.

İnsanda ilaca bağlı riski bildiren mevcut veri yoktur. Hayvan reme çalışmalarında, hamile hayvanlara organojenez sırasında EAA'ya göre maksimum önerilen doz olan 600 mg/gün dozunda ribosiklib uygulanması, sıçanlarda postimplantasyon kaybı ve fetal ağırlıkta azalma ile tavşanlarda fetal anomalilerde sırasıyla insandaki maruziyetin 0,6 ve 1,5 katı insidans artışları ile sonuçlanmıştır. Hamile kadınları fetüse olabilecek potansiyel risk hakkında bilgilendirin.

Belirtilen popülasyon için majör doğum defektlerinin ve düşüklerin arka planındaki risk bilinmemektedir. Bununla birlikte, ABD genel popülasyonundaki klinik olarak tanımlanmış gebeliklerde majör doğum defektlerinin arka planındaki risk % 2-4 ve düşüklerin arka planındaki risk % 15-20'dir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VALAMOR, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde minör etkiye sahip olabilir. Hastalara, VALAMOR ile tedavileri sırasında yorgunluk, baş dönmesi veya vertigo deneyimlemeleri halinde araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları söylenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin zeti

VALAMOR'un genel güvenlilik profili, VALAMOR'u endokrin tedavisi (N=582, bir aromataz inhibitörü ile kombinasyon halinde ve N=483, fulvestrant ile kombinasyon halinde) ile kombinasyon halinde alan ve HR-pozitif, HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanseri üzerine randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III klinik çalışmalara (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI alt grubu ve MONALEESA-3) katılan 1065 hastanın birleştirilmış veri kümesine dayanmaktadır.

Birleştirilmış faz III çalışmaların veri kümesi genelinde VALAMOR tedavisine medyan

maruziyet süresi 16,5 ay olup hastaların %61,7'sinde maruziyet ≥ 12 aydır.

Nedensel ilişkiye bakılmaksızın, faz III çalışmalarında kombinasyona bakılmaksızın VALAMOR alan hastalarda advers olaylara bağlı doz azaltımı hastaların %37,3'ünde; faz III çalışmalarında herhangi bir kombinasyon ve VALAMOR alan hastalarda tedavinin kalıcı olarak durdurulması hastaların %7,0'sinde bildirilmiştir.

Birleştirilmiş veri kümesinde VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon için sıklığın plasebo artı herhangi bir kombinasyon için sıklıktan fazla olduğu en yaygın advers ilaç reaksiyonları ve en yaygın derece 3/4 advers ilaç reaksiyonları (sırasıyla $\geq \%20$ ve $\geq \%2$ sıklıkla bildirilen) sırasıyla enfeksiyonlar, nötropeni, lökopeni, baş ağrısı, öksürük, bulantı, yorgunluk, ishal, kusma, kabızlık, alopesi ve döküntü; ve enfeksiyonlar, nötropeni, lökopeni, anemi, anormal karaciğer fonksiyonu testleri, lenfopeni, hipofosfatem ve kusma olmuştur.

Advers ilaç reaksiyonlarının tablo halinde özeti

Faz III çalışmalardan bildirilen advers ilaç reaksiyonları (Tablo 6) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre, en sık reaksiyonlar ilk belirtilerek sıralanmaktadır. Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddilik derecelerine göre sunulmaktadır. Ayrıca, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi şu sisteme dayanmaktadır (CIOMS III):

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 6 Üç Faz III klinik çalışmada ve pazarlama sonrası deneyim sırasında gözlenen advers ilaç reaksiyonları

| Advers ilaç reaksiyonu | Sıklık |
|---|------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | |
| Enfeksiyonlar ¹ | Çok yaygın |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | |
| Nötropeni, lökopeni, anemi | Çok yaygın |
| Lenfopeni, trombositopeni, febril nötropeni | Yaygın |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | |
| İştah azalması | Çok yaygın |
| Hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatem | Yaygın |
| Sinir sistemi hastalıkları | |
| Baş ağrısı, baş dönmesi | Çok yaygın |
| Vertigo | Yaygın |
| Göz hastalıkları | |
| Gözyaşı salgısında artış, göz kuruluğu | Yaygın |
| Kalp hastalıkları | |
| Senkop | Yaygın |

| | |
|--|------------|
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | |
| Dispne, öksürük | Çok yaygın |
| Gastrointestinal hastalıklar | |
| Bulantı, ishal, kusma, kabızlık, stomatit, karın ağrısı ² | Çok yaygın |
| Disguzi, dispepsi | Yaygın |
| Hepatobiliyer hastalıklar | |
| Hepatotoksisite ³ | Yaygın |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | |
| Alopesi, döküntü ⁴ , prurit | Çok yaygın |
| Eritem, cilt kuruluğu, vitiligo | Yaygın |
| Toksik epidermal nekroliz (TEN)* | Bilinmiyor |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları | |
| Sırt ağrısı | Çok yaygın |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar | |
| Yorgunluk, periferik ödem, asteni, pireksi | Çok yaygın |
| Ağız kuruluğu, orofarengeal ağrı | Yaygın |
| İncelemeler | |
| Anormal karaciğer fonksiyonu testleri ⁵ | Çok yaygın |
| Kan kreatinin düzeyinde artış, elektrokardiyogramda QT uzaması | Yaygın |
| <p>¹ Enfeksiyonlar: idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, sepsis (<% 1).</p> <p>² Karın ağrısı: karın ağrısı, üst karın ağrısı.</p> <p>³ Hepatotoksisite: hepatoselüler hasar, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı (<% 1), hepatotoksisite, karaciğer yetmezliği, otoimmün hepatit (tek bir vaka).</p> <p>⁴ Döküntü: döküntü, makülo-papüler döküntü, kaşıntılı döküntü.</p> <p>⁵ Anormal karaciğer fonksiyonu testleri: ALT düzeyinde yükselme, AST düzeyinde yükselme, kan bilirubin düzeyinde yükselme.</p> <p>* Pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilen advers reaksiyonlar. Bu advers reaksiyonlar, sıklığın ya da ilaç ürününe maruziyetle nedensel bir ilişkinin güvenilir bir şekilde belirlenmesinin her zaman mümkün olmadığı spontan raporlardan elde edilmektedir.</p> | |

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Nötropeni

Nötropeni en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonu (%73,7) olup, faz III çalışmalarında VALAMOR ve herhangi bir kombinasyon kullanan hastaların %58,6'sında nötrofil sayımlarında derece 3 veya 4 azalma (laboratuvar bulguları temelinde) bildirilmiştir.

Derece 2, 3 veya 4 nötropeni görülen hastalar arasında, bir olay yaşamış hastalar için başlangıca kadar geçen medyan süre 16 gündür. Derece ≥ 3 düzelmeye (normalizasyona veya derece < 3 'e) kadar geçen medyan süre VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon tedavisi kollarında tedavide ara vermeyi ve/veya azaltmayı ve/veya tedavinin bırakılmasını takiben 12 gündür. Febril nötropeni faz III çalışmalarında VALAMOR'a maruz kalmış hastaların yaklaşık %1,4'ünde bildirilmiştir. Hastalara herhangi bir ateş olayını derhal bildirmeleri söylenmelidir.

Nötropeni, şiddet derecesine dayalı olarak laboratuvar izlemi, dozlara ara verme ve/veya doz modifikasyonu ile kontrol edilmiştir. Nötropeniye bağlı tedavinin bırakılması düşük oranda gerçekleşmiştir (%0,8) (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Hepatobiliyer toksisite

Faz III klinik çalışmalarda, hepatobiliyer toksisite olayları VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon kollarındaki hastalarda, plasebo artı herhangi bir kombinasyon kollarındaki hastalara kıyasla daha yüksek bir oranda görülmüş (sırasıyla %23,2'ye karşılık %16,5), VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon ile tedavi edilen hastalar arasında daha fazla derece 3/4 advers olay bildirilmiştir (sırasıyla %11,4'e kıyasla %5,4). Transaminazlarda yükselme gözlemlenmiştir. VALAMOR ve plasebo kollarında sırasıyla ALT (%9,7'ye karşılık %1,5) ve AST'de (%6,7'a karşılık %2,1) Derece 3 veya 4 artışlar bildirilmiştir. Kolestaz yokluğunda alkalin fosfataz normal iken ALT veya AST değerlerinde normalin üst sınırının üç katından büyük ve toplam bilirubin değerinde normalin üst sınırının iki katından büyük eşzamanlı yükselmeler, 6 hastada görülmüştür (Çalışma A2301'de [MONALEESA-2] 4 hasta; VALAMOR tedavisi bırakıldıktan sonra düzeyleri 154 gün içinde normale dönmüştür ve Çalışma F2301'de [MONALEESA-3] 2 hasta; VALAMOR tedavisi bırakıldıktan sonra düzeyleri sırasıyla 121 ve 532 gün içinde normale dönmüştür). Çalışma E2301'de (MONALEESA-7) bu gibi vakalar raporlanmamıştır.

Hepatobiliyer toksisite olayları nedeniyle dozlara ara verme ve/veya doz ayarlamaları, VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon ile tedavi edilen hastaların %10,4'ünde, ağırlıklı olarak ALT düzeyinde yükselme (%6,9) ve/veya AST düzeyinde yükselme (%6,1) nedeniyle bildirilmiştir. VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon tedavisinin anormal karaciğer fonksiyonu testleri veya hepatotoksisite nedeniyle kesilmesi hastaların sırasıyla %2,3 ve %0,4'ünde söz konusu olmuştur (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Faz III çalışmalarda, derece 3 veya 4 ALT veya AST artışı olaylarının %83,2'si (89/107) tedavinin ilk 6 ayı içinde meydana gelmiştir. Derece 3 veya 4 ALT/AST artışı görülen hastalar arasında başlangıca kadar geçen medyan süre VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon kolları için 85 gündür. VALAMOR artı herhangi bir kombinasyon kollarında düzelmeye (normalizasyona veya derece ≤ 2 'ye) kadar geçen medyan süre 22 gündür.

QT uzaması

Çalışma E2301'de (MONALEESA-7) çalışma başlangıcına göre gözlenen ortalama QTcF artışı, NSAİ artı plasebo alt grubu ile karşılaştırıldığında tamoksifen artı plasebo alt grubunda yaklaşık 10 milisaniye daha yüksek olarak tek başına tamoksifenin, VALAMOR artı tamoksifen grubunda gözlenen QTcF değerlerine katkıda bulunmuş olabilecek bir QTcF uzatma etkisinin olduğunu düşündürmüştür. Plasebo kolunda, çalışma başlangıcına göre > 60 milisaniyelik QTcF aralığı artışı tamoksifen alan 6/90 (%6,7) hastada görülürken, NSAİ alan hiçbir hastada görülmemiştir (bkz. bölüm 5.2). VALAMOR artı tamoksifen alan hastaların 14/87'sinde (%16,1) ve VALAMOR artı bir NSAİ alan hastaların 18/245'inde (%7,3), çalışma başlangıcına kıyasla > 60 milisaniyelik bir QTcF aralığı artışı gözlenmiştir. VALAMOR'un tamoksifen ile kombinasyon halinde kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

Faz III klinik çalışmalarda, VALAMOR artı letrozol veya fulvestrant kollarında hastaların %8,4'ü ve plasebo artı letrozol veya fulvestrant kollarında hastaların %3,2'si en az bir QT aralığı uzaması olayı yaşamıştır (EKG'de QT uzaması ve senkop dahil). EKG verilerinde inceleme 14 hastanın (%1,3) >500 milisaniye başlangıç sonrası QTcF değerine sahip olduğunu ve 59 hastanın (%5,6) QTcF aralıklarında başlangıca göre >60 milisaniye artış yaşadığını göstermiştir. Torsade de pointes vakaları bildirilmemiştir. Elektrokardiyogramda QT uzaması ve senkop nedeniyle dozlara ara verme/doz ayarlamaları, VALAMOR artı letrozol veya fulvestrant ile tedavi edilen hastaların %2,3'ünde bildirilmiştir.

EKG verilerinin analizi, VALAMOR artı letrozol veya fulvestrant kollarında ve plasebo artı letrozol veya fulvestrant kollarında sırasıyla 52 hasta (%4,9) ve 11 hastada (%1,4) en az bir >480 milisaniye başlangıç sonrası QTcF sonucu göstermiştir. >480 milisaniye QTcF uzaması olan hastalar arasında olayın başlangıcına kadar geçen medyan süre kombinasyona bakılmaksızın 15 gün olmuş ve dozlara ara verildiğinde ve/veya doz azaltıldığında bu değişikliklerin geri dönüşlü olduğu görülmüştür (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Raporlanmış VALAMOR ile doz aşımı vakalarına ait sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bir doz aşımı olayında, bulantı ve kusma gibi semptomlar meydana gelebilir. Buna ilaveten, hematolojik (örn., nötropeni, trombositopeni) toksisite ve olası QTc uzaması meydana gelebilir. Tüm doz aşımı durumlarında gerekli genel semptomatik ve destekleyici önlemler başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE42

Etki mekanizması:

Ribosiklib seçici sikline bağımlı kinaz (CDK) 4 ve 6 inhibitörü olup, biyokimyasal analizlerde sırasıyla 0,01 (4,3 ng/ml) ve 0,039 µm'lik (16,9 ng/ml) %50 inhibisyon (IC₅₀) değerleri ile sonuçlanır. Bu kinazlar D-sikline bağlanma ile birlikte aktive olurlar ve hücre döngüsü progresyonu ve hücresel proliferasyona yol alan sinyal yollarında önemli bir rol oynarlar. Siklin D-CDK4/6 kompleksi hücre döngüsü progresyonunu, retinoblastoma proteininin (pRb) fosforilasyonu yoluyla regüle eder.

In vitro ortamda ribosiklib pRb fosforilasyonunu azaltarak hücre döngüsünün G1 fazında durmaya ve meme kanseri hücre dizilerinde hücre proliferasyonunda azalmaya yol açmıştır. *In vivo* ortamda tek ajan ribosiklib ile tedavi, iyi tolere edilen dozlarda pRb fosforilasyonunun inhibisyonu ile korelasyon gösteren tümör regresyonuna yol açmıştır.

Hastadan elde edilmiş östrojen reseptör-pozitif meme kanseri ksenograft modelinin kullanıldığı *in vivo* çalışmalarda, ribosiklib ve antiöstrojen ajanları (örn. letrozol) kombinasyonu, ajanların tek başına uygulandığı durumla karşılaştırıldığında, kalıcı tümör regresyonu ve doz uygulaması

birakıldıktan sonra yeni tümör büyümesinde gecikme ile birlikte daha iyi bir tümör büyümesi inhibisyonu sağlamıştır.

Ek olarak, ZR751 ER+ insan meme kanseri ksenogreftlerini taşıyan ve bağışıklık yetmezliği bulunan farelerde fulvestrant ile kombinasyon halindeki ribosiklibin in vivo anti-tümör aktivitesi değerlendirilmiştir ve fulvestrant ile kombinasyon, tam tümör büyümesi inhibisyonu ile sonuçlanmıştır.

Bilinen ER durumuna sahip meme kanseri hücre hatları paneli test edildiğinde, ribosiklibin ER-olanlara kıyasla ER+ meme kanseri hücre hatlarında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar test edilen klinik öncesi modellerde, ribosiklib aktivitesi için intakt pRb gerekmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji:

İleri evre kanseri olan hastalarda ribosiklibin QTc aralığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için tek dozdan sonra ve kararlı durumda seri, üçlü EKG'ler kaydedilmiştir. Bir farmakokinetik-farmakodinamik analiz, 50-1200 mg aralığında dozlarla ribosiklib ile tedavi edilen 997 hastayı içermiştir. Bu analiz, ribosiklibin QTc aralığında konsantrasyona bağımlı artışlara neden olduğunu düşündürmüştür. NSAI veya fulvestrant ile kombinasyon halindeki 600 mg VALAMOR için başlangıça göre tahmini ortalama QTcF değişimi, tamoksifen ile kombinasyon halinde 34,7 milisaniye (%90 GA: 31,64, 37,78) ile karşılaştırıldığında, sırasıyla kararlı durumdaki geometrik ortalama C_{maks} 'ta sırasıyla 22,0 milisaniye (%90 GA: 20,56, 23,44) ve 23,7 milisaniye (%90 GA: 22,31, 25,08) olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Çalışma CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif ileri evre meme kanseri olan, ileri evre hastalık için daha önce bir tedavi almamış postmenopozal kadınlarda tek başına letrozole kıyasla VALAMOR'un letrozol ile kombine tedavisi randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz III klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Toplam 668 hasta, karaciğer ve/veya akciğer metastazlarının varlığına (Var [n=292 (44%)]) kıyasla Yok [n=376 (56%)]) göre stratifiye edilerek 1:1 oranında VALAMOR 600 mg ve letrozol (n=334) veya plasebo ve letrozol (n=334) almak üzere randomize edilmiştir. Demografik özellikler ve başlangıç hastalık karakteristikleri çalışma kolları arasında dengeli ve karşılaştırılabilir nitelikte olmuştur. VALAMOR, 28 gün süreyle günde bir kez 2,5 mg letrozol ile kombinasyon halinde oral yolla günde bir kez 600 mg dozunda arka arkaya 21 gün verilmiş, ardından 7 gün tedavisiz ara bırakılmıştır. Çalışma süresince veya hastalık progresyonundan sonra hastaların plasebodan VALAMOR'a geçiş yapmalarına izin verilmemiştir.

Bu çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 62'dir (aralık 23 - 91). Hastaların 69'u 75 yaşın üzerinde ve %44,2'si 65 yaşın üzerindedir. Dahil edilen hastalar beyaz (%82,2), Asyalı (%7,6) ve siyahtır (%2,5). Tüm hastaların ECOG performans durumu 0 veya 1'dir. VALAMOR kolunda, hastaların %43,7'si çalışmaya girmeden önce neoadjuvan veya adjuvan koşullarda kemoterapi görmüştür ve %52,4'ü neoadjuvan veya adjuvan koşullarda anti-hormonal tedavi almıştır. Hastaların %34,1'i *de novo* hastadır. Hastaların %20,7'sinde sadece kemiği tutan hastalık ve %59,0'unda visseral hastalık vardır. Daha önce anastrozol veya letrozol ile (neo)adjuvan tedavi görmüş hastalar çalışma randomizasyonundan en az 12 ay önce bu tedaviyi tamamlamış olmalıdır.

Çalışma için birincil sonlanım noktası tüm popülasyonda (tüm randomize hastalar) araştırmacı değerlendirmesi temelinde Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST v1.1) kullanılarak hedeflenen progresyonsuz sağkalım (PFS) olaylarının %80'i gözlemlenirken sonra

yürütülmüş planlanan ara analizde karşılanmış ve körlenmiş bağımsız merkezi radyolojik değerlendirme ile doğrulanmıştır.

Tam analiz setinde etkililik sonuçları, plasebo artı letrozol alan hastalara kıyasla, VALAMOR artı letrozol kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar için klinik olarak anlamlı tedavi etkisi ile PFS’de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye göstermiştir (tehlike oranı [HR] = 0,556, %95 GA: 0,429, 0,720, tek yönlü stratifiye edilmiş log sıra testi p değeri 0,00000329).

Global sağlık durumu/QoL verileri VALAMOR artı letrozol kolu ve plasebo artı letrozol kolu arasında ilgili bir fark olmadığını göstermiştir.

Tablo 7 ve 8’de etkililik verilerine ilişkin daha olgun bir güncelleme (02 Ocak 2017 veri kesme) sunulmaktadır.

Medyan PFS ribosiklib artı letrozol ile tedavi edilen hastalar için 25,3 ay (%95 GA: 23,0, 30,3) iken, plasebo artı letrozol alan hastalar için 16,0 (%95 GA: 13,4, 18,2) aydır. Ribosiklib artı letrozol alan hastaların %54,7’sinin, plasebo artı letrozol alan hastaların ise %35,9’unun 24. ayda progresyonsuz olduğu öngörüldü.

VALAMOR artı letrozol kolu ve plasebo artı letrozol kolu arasında genel sağkalımda (OS) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (HR 0,746 [%95 GA: 0,517, 1,078]). OS verileri halen olgun değildir.

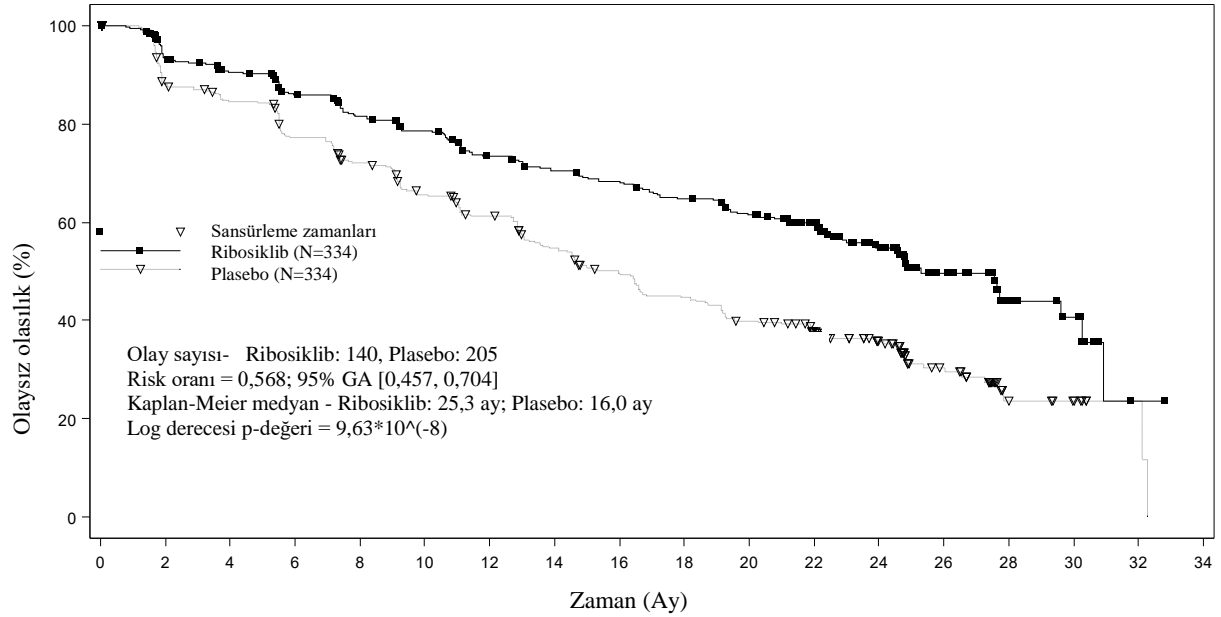
Tablo 7 MONALEESA-2 - Araştırmacının radyolojik değerlendirmesine dayalı etkililik sonuçları (PFS) (02 Ocak 2017 veri kesme)

| | Güncellenen analiz (02 Ocak 2017 veri kesme) | |
|-------------------------------|---|---------------------------|
| | VALAMOR + letrozol | Plasebo + letrozol |
| | N=334 | N=334 |
| Progresyonsuz sağkalım | | |
| Medyan PFS [ay] (%95 GA) | 25,3 (23,0 – 30,3) | 16,0 (13,4 – 18,2) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,568 (0,457 - 0,704) | |
| p değeri ^a | 9,63x10 ⁻⁸ | |

GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; PFS = Progresyonsuz sağkalım

^ap değeri tek yönlü katmanlandırılmış (stratifiye edilmiş) log sıra testinden elde edilmiştir.

Şekil 1 MONALEESA-2 - Araştırmacının değerlendirmesine dayalı PFS'nin Kaplan-Meier grafiği (02 Ocak 2017 veri kesme)



| | Halen risk altında olan hasta sayısı | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Zaman | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| Ribosiklib | 334 | 294 | 277 | 257 | 240 | 227 | 207 | 196 | 188 | 176 | 164 | 132 | 97 | 46 | 17 | 11 | 1 | 0 |
| Plasebo | 334 | 279 | 265 | 239 | 219 | 196 | 179 | 156 | 138 | 124 | 110 | 93 | 63 | 34 | 10 | 7 | 2 | 0 |

Önceden belirlenmiş alt grup PFS analizleri serisi prognostik faktörler ve başlangıç özellikleri temelinde tedavi etkisinin tutarlılığını araştırmak üzere yürütülmüştür. Yaş, ırk, önceki adjuvan veya neo adjuvan kemoterapi veya hormonal tedaviler, karaciğer ve/veya akciğer tutulumu ve sadece kemiğe metastaz yapan hastalığı içeren tüm bireysel hasta alt gruplarında hastalık progresyonu veya ölüm riskinde VALAMOR artı letrozol kolu lehine bir azalma gözlenmiştir. Bu, karaciğer ve/veya akciğer metastazları olan hastalar için (HR 0,561 [%95 GA: 0,424, 0,743], medyan progresyonsuz sağkalım [mPFS] VALAMOR artı letrozol için 24,8 ay ve tek başına letrozol için 13,4 ay) ya da karaciğer ve/veya akciğer metastazları olmayan hastalar için (HR 0,597 [%95 GA: 0,426, 0,837], mPFS 27,6 aya karşılık 18,2 ay) belirgindir.

Genel yanıt ve klinik fayda oranları için güncellenmiş bulgular Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8 MONALEESA-2 - Araştırmacı değerlendirmesine dayalı etkililik sonuçları (ORR, CBR) (02 Ocak 2017 veri kesme)

| Analiz | VALAMOR+letrozol (%, %95 GA) | Plasebo+letrozol (%, %95 GA) | p değeri ^c |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Tam analiz seti | N=334 | N=334 | |
| Genel yanıt oranı ^a | 42,5 (37,2, 47,8) | 28,7 (23,9, 33,6) | $9,18 \times 10^{-5}$ |
| Klinik fayda oranı ^b | 79,9 (75,6, 84,2) | 73,1 (68,3, 77,8) | 0,018 |
| Ölçülebilir hastalığı olan | N=257 | N=245 | |

| hastalar | | | |
|--|-------------------|-------------------|-----------------------|
| Genel yanıt oranı^a | 54,5 (48,4, 60,6) | 38,8 (32,7, 44,9) | $2,54 \times 10^{-4}$ |
| Klinik fayda oranı^b | 80,2 (75,3, 85,0) | 71,8 (66,2, 77,5) | 0,018 |
| ^a ORR: Genel yanıt oranı = tam yanıt + kısmi yanıtı olan hastaların oranı ^b CBR: Klinik fayda oranı = tam yanıt + kısmi yanıtı (≥ 24 hafta süreyle stabil hastalık veya tam harici yanıt/progresif olmayan hastalığı) olan hastaların oranı ^c p değerleri tek yönlü Cochran-Mantel-Haenszel ki kare testinden elde edilmiştir | | | |

Çalışma CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

VALAMOR, randomize çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz III klinik çalışmada, hormon reseptörü pozitif, HER2-negatif ilerlemiş meme kanseri olan premenopozal ve perimenopozal kadınların tedavisinde, NSAI veya tamoksifen artı goserelin ile kombinasyon halinde, bir NSAI veya tamoksifen artı goserelin ile kombinasyon halinde plasebo karşısında değerlendirilmiştir. MONALEESA-7'deki hastalar ilerlemiş meme kanseri için önceden endokrin tedavisi görmemişlerdir.

Toplam 672 hasta, karaciğer ve/veya akciğer metastazlarının varlığına (Var [n=344 (%51,2)] karşısında Yok [n=328 (%48,8)]), ilerlemiş hastalık için önceki kemoterapi (Var [n=120 (%17,9)] karşısında Yok [n=552 (%82,1)]) ve endokrin kombinasyon partneri (NSAI ve goserelin [n=493 (%73,4)] karşısında tamoksifen ve goserelin [n=179 (%26,6)]) göre katmanlandırılarak 1:1 oranında ya VALAMOR 600 mg artı NSAI/tamoksifen artı goserelin (n=335) ya da plasebo artı NSAI/tamoksifen artı goserelin (n=337) almak üzere randomize edilmiştir. Demografik özellikler ve çalışma başlangıcı hastalık karakteristikleri çalışma kolları arasında dengeli ve birbirine yakın olmuştur. VALAMOR, 28 gün süreyle günde bir kez oral yolla NSAI (letrozol 2,5 mg veya anastrozol 1 mg) veya tamoksifen (20 mg) ve 28 günde bir subkutan yolla goserelin (3,6 mg) ile kombinasyon halinde, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar oral yolla günde bir kez 600 mg dozunda arka arkaya 21 gün verilmiş, ardından 7 gün tedavisiz ara bırakılmıştır. Çalışma sırasında veya hastalık progresyonundan sonra hastaların plasebodan VALAMOR'a geçiş yapmalarına izin verilmemiştir. Endokrin kombinasyon partnerlerinin değiştirilmesine de izin verilmemiştir.

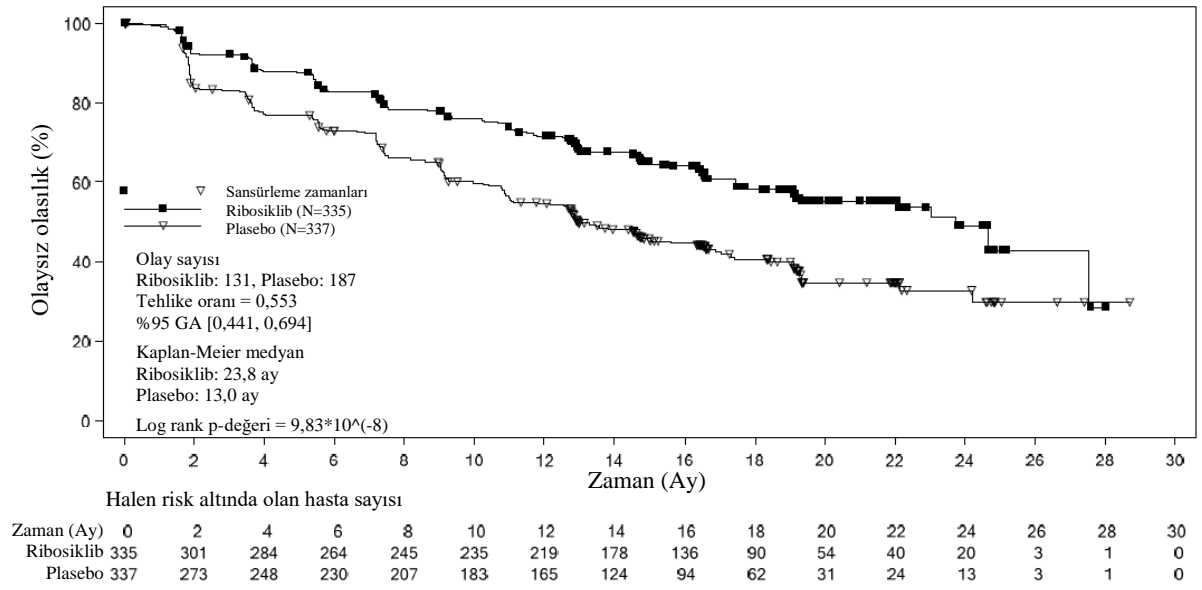
Bu çalışmaya kaydedilen hastaların medyan yaşı 44 yıldır (aralık: 25 ila 58) ve hastaların %27,7'si 40 yaşın altındadır. Dahil edilen hastaların çoğu Beyaz (%57,7), Asyalı (%29,5) veya Siyahtır (%2,8) ve neredeyse tüm hastaların (%99,0) başlangıç ECOG performans durumu 0 veya 1'dir. Çalışmaya giriş öncesinde bu 672 hastanın %14'ü önceden metastatik hastalık için kemoterapi görmüş, %32,6'sı adjuvan ve %18,0'ı neoadjuvan koşullarda kemoterapi almış, ve %39,6'sı adjuvan ve %0,7'si neoadjuvan koşullarda endokrin tedavisi almıştır. Çalışma E2301'de hastaların %40,2'sinde de novo metastatik hastalık, %23,7'sinde sadece kemiği tutan hastalık ve %56,7'sinde visseral hastalık söz konusudur.

Çalışma, tam analiz setinde (randomize edilen tüm hastalar) araştırmacı değerlendirmesine dayanan ve RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak 318 progresyonsuz sağkalım (PFS) olayından sonra gerçekleştirilen birincil analizde birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. Birincil etkililik sonuçları, körlenmiş bağımsız merkezi radyolojik değerlendirmeye dayalı PFS sonuçlarıyla desteklenmiştir. Birincil PFS analizi tarihinde medyan takip süresi 19,2 ay olmuştur.

Genel çalışma popülasyonunda etkililik sonuçları, plasebo artı NSAI/tamoksifen artı goserelin kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında VALAMOR artı NSAI/tamoksifen artı goserelin kullanan hastalarda, klinik olarak anlamlı bir tedavi etkisiyle birlikte PFS’de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelleme göstermiştir (Tehlike Oranı: 0,553, %95 GA: 0,441, 0,694, tek yanlı katmanlandırılmış log sıra testi p değeri $9,83 \times 10^{-8}$). Medyan PFS, VALAMOR artı NSAI/tamoksifen artı goserelin ile tedavi edilen hastalarda 23,8 ay (%95 GA: 19,2, NE) ve plasebo artı NSAI/tamoksifen artı goserelin verilen hastalarda 13,0 ay (%95 GA: 11,0, 16,4) olmuştur.

PFS için dağılımı, Şekil 2’de, PFS için Kaplan-Meier eğrisinde özetlenmektedir.

Şekil 2 MONALEESA-7 – Genel popülasyonda PFS’nin araştırmacı değerlendirmesine dayalı Kaplan-Meier grafiği



Randomize edilen hastaların yaklaşık %40’ından rastgele seçilmiş bir alt grubun körlenmiş bağımsız merkezi radyolojik değerlendirmesine dayalı PFS sonuçları, araştırmacı değerlendirmesine dayalı birincil etkililik sonuçlarını destekler nitelikte olmuştur (Tehlike Oranı: 0,427; %95 GA: 0,288, 0,633).

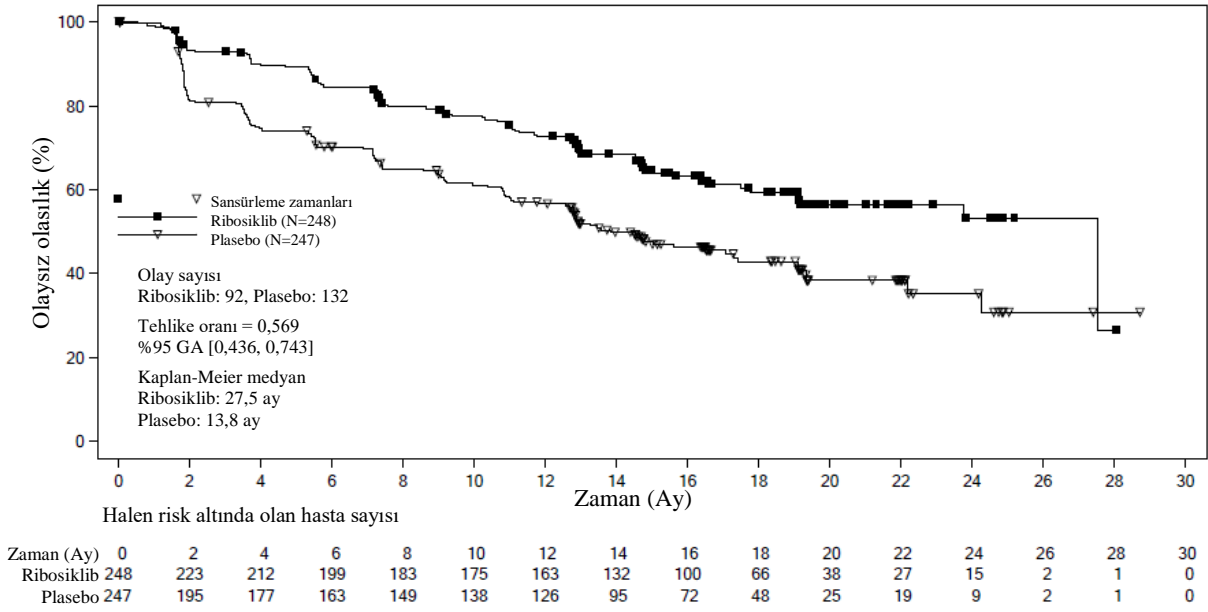
Birincil PFS analizi tarihinde genel sağkalım verileri hazır olmayıp 89 (%13) ölüm (Tehlike Oranı: 0,916 [%95 GA: 0,601, 1,396]) söz konusu olmuştur.

RECIST v1.1’e göre araştırmacı değerlendirmesine dayalı genel yanıt oranı (ORR) VALAMOR kolunda (%40,9; %95 GA: 35,6, 46,2), plasebo kolundan daha yüksek bulunmuştur (%29,7; %95 GA: 24,8, 34,6, p=0,00098). Gözlenen klinik fayda oranı (CBR), plasebo kolu (%69,7; %95 GA: 64,8:74,6, p=0,002) ile karşılaştırıldığında VALAMOR kolunda (%79,1; %95 GA: 74,8:83,5) daha yüksektir.

NSAI artı goserelin ile kombinasyon halinde VALAMOR veya plasebo alan 495 hastanın önceden tanımlanmış alt grup analizinde, medyan PFS VALAMOR artı NSAI alt grubunda 27,5 ay (%95 GA: 19,1, NE) ve plasebo artı NSAI alt grubunda 13,8 ay (%95 GA: 12,6, 17,4) bulunmuştur [Tehlike Oranı: 0,569; %95 GA: 0,436, 0,743]. Etkililik sonuçları Tablo 9’da özetlenmekte ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 3’te verilmektedir.

Tablo 9 MONALEESA-7 – NSAI alan hastalarda etkililik sonuçları (PFS)

| | VALAMOR artı NSAI artı goserelin N=248 | Plasebo artı NSAI artı goserelin N=247 |
|---|--|--|
| Progresyonsuz sağkalım^a | | |
| Medyan PFS [ay] (%95 GA) | 27,5 (19,1, NE) | 13,8 (12,6 – 17,4) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,569 (0,436, 0,743) | |
| GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; NE = Hesaplanabilir değil. | | |
| ^a – PFS, araştırmacının radyolojik değerlendirmesine dayalıdır | | |

Şekil 3 MONALEESA-7 – NSAI alan hastalarda PFS'nin araştırmacı değerlendirmesine dayalı Kaplan-Meier grafiği

Genel yanıt oranı (ORR) etkililik sonuçları ve RECIST v1.1'e dayalı araştırmacı değerlendirmesine göre klinik fayda oranı (CBR) Tablo 10'da verilmektedir.

Tablo 10 MONALEESA-7 – NSAI alan hastalarda araştırmacı değerlendirmesine dayalı etkililik sonuçları (ORR, CBR)

| Analiz | VALAMOR artı NSAI artı goserelin (%, %95 GA) N=248 | Plasebo artı NSAI artı goserelin (%, %95 GA) N=247 |
|---|---|---|
| Tam analiz seti | | |
| Genel yanıt oranı (ORR)^a | 39,1 (33,0, 45,2) | 29,1 (23,5, 34,8) |
| Klinik fayda oranı (CBR)^b | 80,2 (75,3, 85,2) | 67,2 (61,4, 73,1) |
| Ölçülebilir hastalığı olan hastalar | N=192 | N=199 |
| Genel yanıt oranı^a | 50,5 (43,4, 57,6) | 36,2 (29,5, 42,9) |
| Klinik fayda oranı^b | 81,8 (76,3, 87,2) | 63,8 (57,1, 70,5) |
| ^a ORR: tam yanıtı + kısmi yanıtı olan hastaların oranı | | |

^bCBR: tam yanıtı + kısmi yanıtı + (stabil hastalığı veya ≥ 24 hafta tam olmayan yanıtı/progresif olmayan hastalığı) olan hastaların oranı

VALAMOR artı NSAI alt grubundaki sonuçlar yaş, ırk, önceki adjuvan/ neoadjuvan kemoterapi veya hormonal tedaviler, karaciğer ve/veya akciğer tutulumu ve sadece kemiği tutan metastatik hastalığı içeren farklı alt gruplar genelinde tutarlı olmuştur.

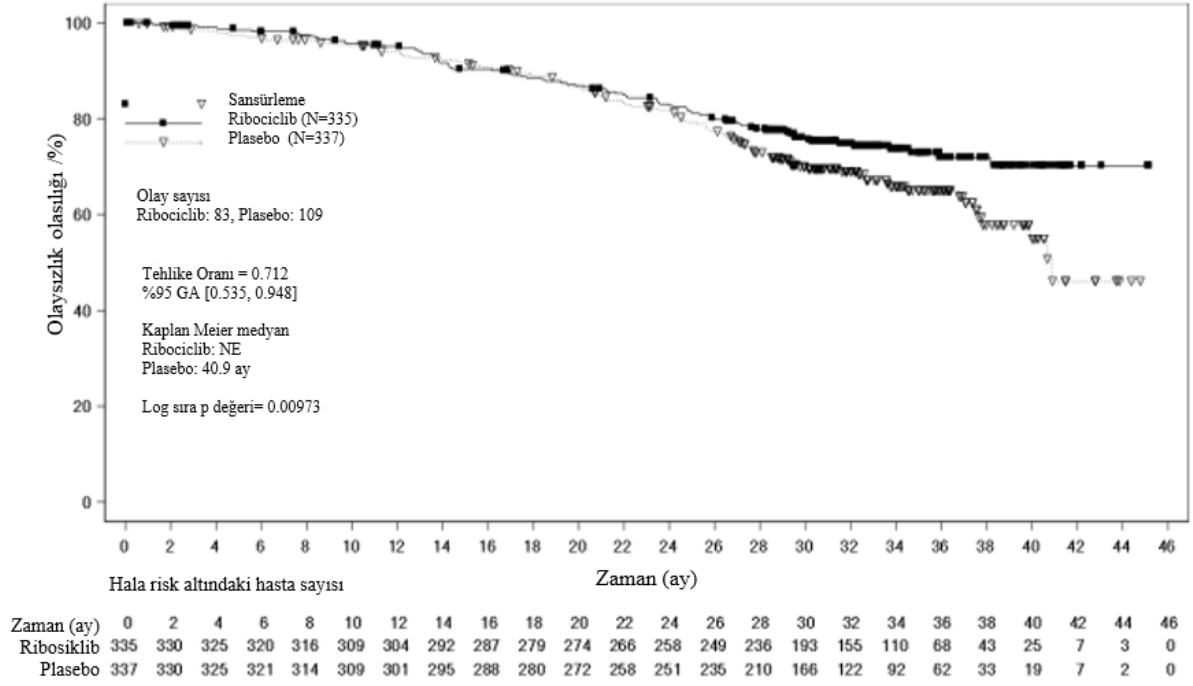
Genel sağkalım verilerinin daha olgun bir güncellemesi (veri kesme tarihi 30 Kasım 2018) Tablo 11 ve Şekil 4 ve 5'te verilmektedir.

İkinci OS analizinde çalışma, OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstererek anahtar ikincil sonlanım noktasını karşılamıştır.

Tablo 11 MONALEESA-7 – Etkililik sonuçları (OS)

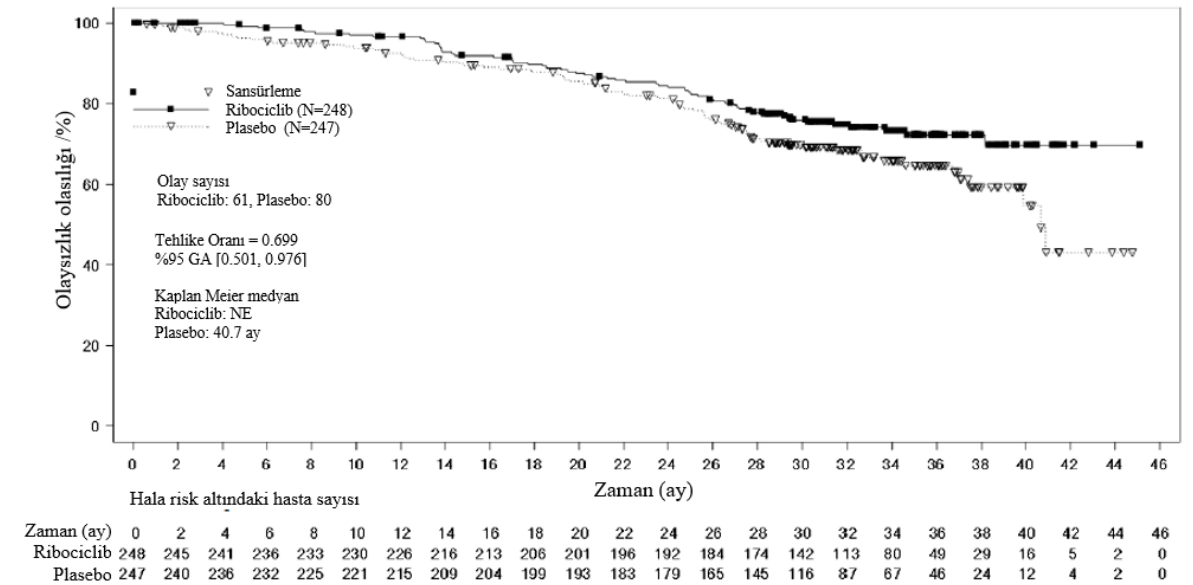
| | Güncellenmiş analiz (Veri Kesme Tarihi 30 Kasım 2018) | |
|--|--|--------------------------|
| Genel sağkalım, genel çalışma popülasyonu | Ribosiklib 600 mg N= 335 | Plasebo N=337 |
| Olay sayısı – n [%] | 83 (24,8) | 109 (32,3) |
| Medyan OS [ay] (%95 GA) | NE (NE,NE) | 40,9 (37,8, NE) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,712 (0,535,0,948) | |
| p-değeri ^a | 0,00973 | |
| Genel sağkalım, NSAI alt grubu | Ribosiklib 600 mg N=248 | Plasebo N=247 |
| Olay sayısı - n [%] | 61 (24,6) | 80 (32,4) |
| Medyan OS [ay] (%95 GA) | NE (NE, NE) | 40,7 (37,4, NE) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,699 (0,501, 0,976) | |
| GA= güven aralığı, NE = tahmin edilemez, N = hasta sayısı; | | |
| ^a p-değeri; akciğer ve/veya karaciğer metastazları, ileri evre hastalık için önceki kemoterapi ve IRT (interaktif yanıt teknolojisi) başına endokrin partneri ile stratifiye edilen tek taraflı log-sıra testinden elde edilmiştir. | | |

Şekil 4 MONALEESA-7: Son OS analizinin Kaplan Meier grafiği (veri kesme tarihi 30 Kasım 2018)



Log-sıra testi ve Cox modeli akciğer ve/veya karaciğer metastazı, ileri evre hastalık için önceki kemoterapi ve IRT başına endokrin kombinasyon partneri ile stratifiye edilmiştir.

Şekil 5 MONALEESA-7: NSAI alan hastalarda son OS analizinin Kaplan Meier grafiği (veri kesme tarihi 30 Kasım 2018)



Tehlike oranı stratifiye edilmemiş Cox modeline dayanmaktadır.

Ek olarak, genel çalışma popülasyonundaki 0,692 HR değeri (%95 GA: 0,548, 0,875) ile bu çalışmada daha önce ribosiklib alan hastalarda sonraki basamak tedavide progresyon veya ölüm (PFS2) olasılığı, plasebo kolundaki hastalara göre daha düşük olmuştur. Medyan PFS2, plasebo kolunda 32,3 ay bulunmuştur (%95 GA: 27,6, 38,3) ve ribosiklib kolunda ulaşılmamıştır (%95 GA: 39,4, NE). NSAI alt grubu için benzer sonuçlar gözlenmiş, HR değeri 0,660 (%95 GA: 0,503, 0,868) ile medyan PFS2 plasebo kolunda 32,3 ay olurken (%95 GA: 26,9, 38,3), ribosiklib kolunda ulaşılmamıştır (%95 GA: 39,4, NE).

Çalışma CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

VALAMOR, randomize çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz III klinik çalışmada, önceden endokrin tedavisi almamış ya da sadece bir basamak endokrin tedavisi almış hormon reseptörü pozitif, HER2-negatif ilerlemiş meme kanseri olan erkeklerin ve postmenopozal kadınların tedavisinde, tek başına fulvestrant karşısında fulvestrant ile kombinasyon halinde değerlendirilmiştir.

Toplam 726 kadın hasta, karaciğer ve/veya akciğer metastazlarının varlığına (Var [n= 351 (%48,3)] karşısında Yok [n=375 (%51,7)]) göre ve önceki endokrin tedavisine (A [n=354 (%48,8)] karşısında B [n=372 (%51,2)]) göre stratifiye edilerek 2:1 oranında ya VALAMOR 600 mg ve fulvestrant (n=484) ya da plasebo ve fulvestrant (n=242) almak üzere randomize edilmiştir. Demografik özellikler ve başlangıç hastalık karakteristikleri çalışma kolları arasında dengeli ve birbirine yakın olmuştur. Siklus 1’de 1. gün ve 15. günde ve sonraki her 28 günlük siklusun 1. gününde günde bir kez intramüsküler fulvestrant 500 mg ile kombinasyon halinde 21 gün süreyle oral yolla VALAMOR 600 mg veya plasebo verilmiş, ardından, tedavisiz 7 gün uygulanmıştır. Çalışma sırasında veya hastalık progresyonundan sonra hastaların plasebodan VALAMOR’a geçiş yapmalarına izin verilmemiştir.

Bu çalışmaya kaydedilen hastaların medyan yaşı 63’tür (aralık 31 - 89). Hastaların %46,7’si 65 yaş ve üzeri olup bunlar arasında 75 yaş ve üzeri hasta oranı %13,8’dir. Dahil edilen hastalar beyaz (%85,3), Asyalı (%8,7) veya siyahtır (%0,7) ve neredeyse tüm hastaların (%99,7) ECOG performans durumu 0 veya 1’dir. Bu çalışmaya birinci ve ikinci basamak hastalar kaydedilmiştir (hastaların %19,1’inde *de novo* metastatik hastalık söz konusudur). Çalışmaya giriş öncesinde hastaların %42,7’si adjuvan ve %13,1’i neoadjuvan koşullarda kemoterapi almış, %58,5’i adjuvan ve %1,4’ü neoadjuvan koşullarda endokrin tedavisi almış, %21’i ise ilerlemiş meme kanseri koşullarında önceden endokrin tedavisi görmüştür. Çalışma F2301’de %21,2’sinde sadece kemiği tutan hastalık ve %60,5’inde visseral hastalık söz konusudur.

Çalışma, tam analiz setinde (randomize edilen tüm hastalar) araştırmacı değerlendirmesine dayanan ve RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak 361 progresyonsuz sağkalım (PFS) olayından sonra gerçekleştirilen birincil analizde birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. Birincil etkililik sonuçları, körlenmiş bağımsız merkezi radyolojik değerlendirmeye dayalı PFS sonuçlarıyla desteklenmiştir. Birincil PFS analizi tarihinde medyan takip süresi 20,4 ay olmuştur.

Birincil etkililik sonuçları, tam analiz setinde plasebo artı fulvestrant alan hastalar ile karşılaştırıldığında VALAMOR artı fulvestrant alan hastalarda, progresyon veya ölüm bağıl riskinde VALAMOR artı fulvestrant kolu lehine tahmini %41’lik azalmayla, PFS’de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (tehlike oranı: 0,593, %95 GA: 0,480, 0,732, tek yanlı stratifiye edilmiş log sıra testi p değeri $4,1 \times 10^{-7}$).

Medyan PFS VALAMOR artı fulvestrant ile tedavi edilen hastalarda 20,5 ay (%95 GA: 18,5, 23,5) ve plasebo artı fulvestrant alan hastalarda 12,8 ay (%95 GA: 10,9, 16,3) olmuştur.

PFS dağılımı Tablo 11’de ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4’te özetlenmektedir.

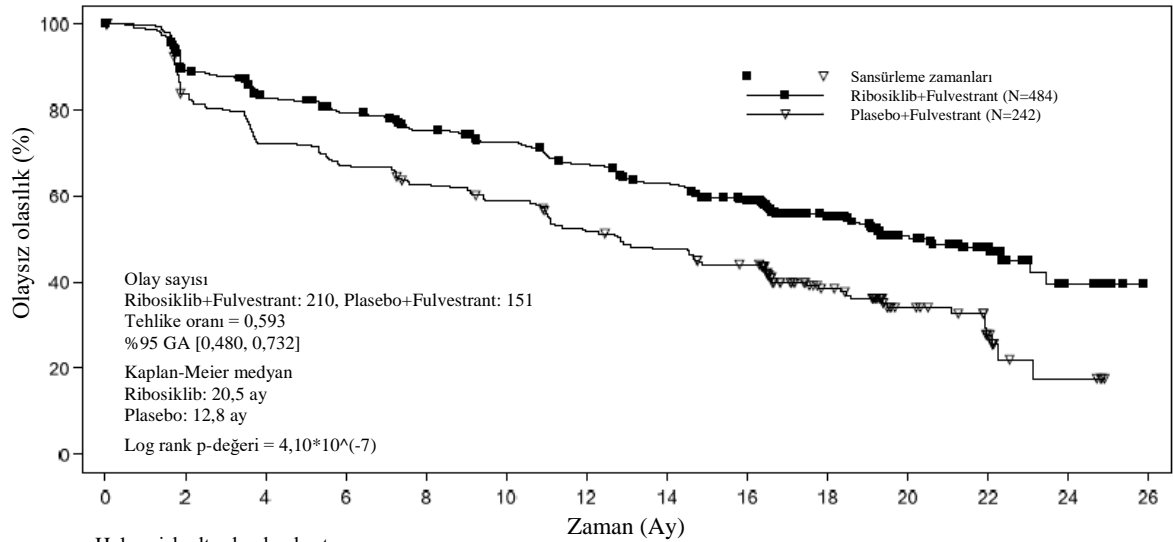
Tablo 12 MONALEESA-3 – Araştırmacının radyolojik değerlendirmesine dayalı etkililik sonuçları (PFS)

| | VALAMOR + fulvestrant N=484 | Plasebo + fulvestrant N=242 |
|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Progresyonsuz sağkalım | | |
| Medyan PFS [ay] (%95 GA) | 20,5 (18,5 – 23,5) | 12,8 (10,9 – 16,3) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,593 (0,480 – 0,732) | |
| p değeri ^a | 0,0000410 | |

GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; NE = Hesaplanabilir değil.

^a p değeri, tek yanlı stratifiye edilmiş log sıra testinden elde edilmiştir.

Şekil 6 MONALEESA-3 – PFS için Araştırmacının radyolojik değerlendirmesine dayalı Kaplan-Meier grafiği



| Zaman (Ay) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Ribosiklib+ Fulvestrant | 484 | 403 | 365 | 347 | 324 | 305 | 282 | 259 | 235 | 155 | 78 | 52 | 13 | 0 |
| Plasebo+Fulvestrant | 242 | 195 | 168 | 156 | 144 | 134 | 116 | 106 | 95 | 53 | 27 | 14 | 4 | 0 |

Rastgele seçilen, randomize edilen hastaların yaklaşık %40'ından oluşan bir alt körlenmiş bağımsız merkezi radyolojik değerlendirmesine dayalı PFS sonuçları, araştırmacının değerlendirmesine dayalı birincil etkililik sonuçlarını destekler nitelikte olmuştur (tehlike oranı: 0,492; %95 GA: 0,345, 0,703).

Birincil PFS analizi tarihinde genel sağkalım verileri 120 (%16,5) ölüm ile olgunlaşmamıştır (tehlike oranı: 0,670; [%95 GA: 0,465, 0,964]).

Genel yanıt oranı (ORR) ve RECIST v1.1'e dayalı araştırmacı değerlendirmesine göre klinik fayda oranı (CBR) için etkililik sonuçları Tablo 12'de verilmektedir.

Tablo 13 MONALEESA-3 – Araştırmacı değerlendirmesine dayalı etkililik sonuçları (ORR, CBR)

| Analiz | VALAMOR + fulvestrant | Plasebo + fulvestrant |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
|---------------|------------------------------|------------------------------|

| | (%, %95 GA) | (%, %95 GA) |
|--|-------------------|-------------------|
| Tam analiz seti | N=484 | N=242 |
| Genel yanıt oranı (ORR) ^a | 32,4 (28,3, 36,6) | 21,5 (16,3, 26,7) |
| Klinik fayda oranı (CBR) ^b | 70,2 (66,2, 74,3) | 62,8 (56,7, 68,9) |
| Ölçülebilir hastalığı olan hastalar | N=379 | N=181 |
| Genel yanıt oranı ^a | 40,9 (35,9, 45,8) | 28,7 (22,1, 35,3) |
| Klinik fayda oranı ^b | 69,4 (64,8, 74,0) | 59,7 (52,5, 66,8) |
| ^a ORR: tam yanıtı + kısmi yanıtı olan hastaların oranı | | |
| ^b CBR: tam yanıtı + kısmi yanıtı + (stabil hastalığı veya \geq 24 hafta tam olmayan yanıtı/progresif olmayan hastalığı) olan hastaların oranı | | |

Metastatik/ilerlemiş hastalık koşulunda daha önce tedavi görmemiş olan hasta alt grubunda tehlike oranı 0,577 (%95 GA: 0,415, 0,802) olup VALAMOR kolunda medyan PFS'ye ulaşılmamıştır ve plasebo kolunda medyan PFS 18,3 aydır (%95 GA: 14,8, 23,1).

Metastatik/ilerlemiş hastalık için en fazla bir basamak tedavi almış olan hasta alt grubunda tehlike oranı 0,565 (%95 GA: 0,428, 0,744) olup medyan PFS VALAMOR ve plasebo kollarında sırasıyla 14,6 ay (%95 GA: 12,5, 18,5) ve 9,1 aydır (%95 GA: 6,1, 11,1).

İleri meme kanseri ortamında önceden endokrin tedavisi alan ikinci basamak hastalara ait alt grupta tehlike oranı, 0,539 (%95 GA: 0,333, 0,873) olup, medyan PFS VALAMOR ve plasebo kollarında sırasıyla 18,8 ay (%95 GA: 12,5, NE) ve 11,4 aydır. (%95 GA: 3,7, 16,3).

VALAMOR artı fulvestrant ile tedavi edilen hastaların önceden tanımlanmış alt grup analizine dayalı tehlike oranları yaş, önceki tedavi (erken veya ilerlemiş), önceki adjuvan/neoadjuvan kemoterapi veya hormonal tedaviler, karaciğer ve/veya akciğer tutulumu ve sadece kemiği tutan metastatik hastalığı içeren farklı alt gruplar genelinde tutarlı fayda göstermiştir.

Yaşlı hastalar

MONALEESA-2 ve MONALEESA-3 çalışmalarında VALAMOR alan tüm hastaların temsili oranları ≥ 65 yaş ve ≥ 75 yaş arasındadır (bkz. bölüm 5.1). Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında VALAMOR'un güvenliliği ve etkililiği bakımından genel farklılıklar gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Ribosiklibin farmakokinetiği, ilerlemiş meme kanseri olan hastalarda 50 mg ila 1200 mg'lık günlük oral dozlarından sonra incelenmiştir. Sağlıklı gönüllülere 400 mg-600 mg arasında tek oral dozlar veya tekrarlı 400 mg dozları (8 gün) verilmiştir.

Emilim:

Ribosiklibin mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir.

Ribosiklib oral kullanımının ardından C_{maks} 'a ulaşma zamanı (T_{maks}) 1-4 saat arasında olmuştur. Ribosiklib, test edilen doz aralığında (50 - 1200 mg) maruziyette (C_{maks} ve EAA) oransal değerler biraz üzerinde artışlar sergilemiştir. Tekrarlanan günlük tek doz uygulamaları sonrasında kararlı duruma genellikle 8 gün sonra ulaşılmıştır ve ribosiklib, 2,51 geometrik ortalama birikme oranı (aralık: 0,97-6,40) ile birikme göstermiştir.

Besin etkisi

Açlık durumu ile karşılaştırıldığında, ribosiklib film kaplı tabletin tek bir 600 mg dozunun yüksek oranda yağ içeren yüksek kalorili bir öğün ile birlikte oral yolla uygulanmasının, ribosiklibin emilim hızı ve ölçüsü üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Dağılım:

Ribosiklibin insan plazma proteinlerine bağlanması in vitro ortamda yaklaşık %70 bulunmuştur ve konsantrasyondan bağımsız olmuştur (10 - 10000 ng/ml). Ribosiklib kırmızı kan hücreleri ile plazma arasında eşit dağılmış, in vivo ortamda kan-plazma oranı 1,04 bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak kararlı durumda görünür dağılım hacmi (V_{ss}/F) 1090 litredir.

Biyotransformasyon:

In vitro ve *in vivo* çalışmalar ribosiklibin insanda ağırlıklı olarak CYP3A4 aracılığıyla olmak üzere geniş ölçüde hepatik metabolizma ile eliminasyona uğradığını göstermiştir. [¹⁴C] ribosiklibin 600 mg'lık tek dozunun insanlara oral uygulanmasından sonra ribosiklib için ana metabolik yollar, oksidasyonu (dealkilasyon, C ve/veya N-oksijenasyon, oksidasyon (-2H)) ve bunların kombinasyonlarını içermiştir. Ribosiklib faz I metabolitlerinin faz II konjüгатları N-asetilasyon, sülfasyon, sistein konjügasyonu, glikozilasyon ve glukuronidasyonu içermiştir. Ribosiklib, plazmadaki başlıca dolaşan ilaç kaynaklı entite olmuştur. Dolaşımdaki başlıca metabolitler metabolit M13 (CCI284, N-hidroksilasyon), M4 (LEQ803, N-demetilasyon) ve M1'i (ikincil glukuronid) içermiştir. Ribosiklibin klinik aktivitesi (farmakolojik ve güvenlilik) başta ana ilaç kaynaklı olmuş, dolaşımdaki metabolitlerin göz ardı edilebilir katkısı olduğu görülmüştür.

Ribosiklib geniş ölçüde metabolize olmuş olup, değişmemiş ilaç feçes ve idrarda sırasıyla %17,3 ve %12,1'e karşılık gelmiştir. Metabolit LEQ803 dışkıda önemli bir metabolit olmuş ve feçes ve idrarda sırasıyla uygulanan dozun yaklaşık %13,9 ve %3,74'ünü temsil etmiştir. Gerek feçes gerekse idrarda sayısız başka metabolit de minör miktarlarda tespit edilmiştir (uygulanan dozun ≤ %2,78'i).

Eliminasyon:

İlerlemiş kanseri olan hastalarda 600 mg'da kararlı durumda geometrik ortalama plazma efektif yarılanma ömrü (birikme oranına dayalı) 32,0 saat (%63 CV) ve geometrik ortalama görünür oral klirens (CL/F) 25,5 l/saat (%66 CV) bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerdeki çalışmalarda 600 mg dozunda ribosiklibin geometrik ortalama görünür plazma terminal yarılanma ömrü (T_{1/2}) 29,7 ile 54,7 saat, ribosiklibin geometrik ortalama CL/F değeri ise 39,9 ila 77,5 l/saat aralığında olmuştur.

Ribosiklib ve metabolitleri renal yolağın küçük bir katkısı ile ağırlıklı olarak feçes ile elimine olur. 6 sağlıklı erkek gönüllüde, tek bir oral [¹⁴C] ribosiklib dozunun uygulanmasından sonra uygulanan toplam radyoaktivitenin %91,7'si 22 gün içinde tespit edilmiştir; feçes ana atılma yolu olup (%69,1) dozun %22,6'sı idrarda tespit edilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ribosiklib, test edilen 50 ila 1200 mg doz aralığında hem tek hem de tekrarlı dozlardan sonra maruziyette (C_{maks} ve EAA) oransal değerlerin biraz üzerinde artışlar sergilemiştir. Bu analiz doz gruplarının çoğu için küçük örneklem büyüklükleri ile sınırlıdır ve verilerin çoğu 600 mg doz grubundan gelmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Böbrek bozukluğu

Normal böbrek fonksiyonuna ($eGFR \geq 90$ ml/dk/1,73 m²) sahip 77 hasta, hafif böbrek bozukluğuna ($eGFR$ 60 ila <90 ml/dk/1,73 m²) sahip 76 hasta ve orta şiddetli böbrek bozukluğuna ($eGFR$ 30 ila <60 ml/dk/1,73 m²) sahip 35 hastayı içeren bir popülasyon farmakokinetiği analizine dayanılarak, hafif ve orta şiddetli böbrek bozukluğunun ribosiklib maruziyetine herhangi bir etkisi olmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli böbrek bozukluğu olan meme kanseri hastalarında ribosiklibin farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Böbrek bozukluğunun ribosiklibin farmakokinetiği üzerindeki etkisi ayrıca 400 mg'lık tek bir ribosiklib dozunda normal böbrek fonksiyonuna (mutlak GFR [aGFR] ≥ 90 ml/dakika) sahip 7 sağlıklı gönüllü, şiddetli böbrek bozukluğuna (aGFR 15 ila <30 ml/dakika) sahip 7 kansersiz gönüllü ve son evre böbrek hastalığı (SEBH) (aGFR <15 ml/dakika) olan 3 kansersiz gönüllüyü içeren bir böbrek bozukluğu çalışmasında değerlendirilmiştir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan kansersiz gönüllülerde normal böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllülere kıyasla EEA_{sonsuz} 1,96 kat artmış ve C_{maks} 1,51 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2). SEBH'li gönüllülerde veriler kısıtlıdır (n=3) ancak şiddetli böbrek bozukluğu olan gönüllülere kıyasla ribosiklib maruziyetinde benzer veya biraz daha büyük bir artışa işaret etmektedir.

Karaciğer bozukluğu

Karaciğer bozukluğu olan kansersiz gönüllülerde yürütülen bir farmakokinetik çalışmaya dayanılarak, hafif karaciğer bozukluğunun ribosiklib maruziyetine herhangi bir etkisi olmamıştır (bkz. bölüm 4.2). Ribosiklib için ortalama maruziyet, orta şiddetli (geometrik ortalama oran [GMR]: C_{maks} için 1,44; EEA_{sonsuz} için 1,28) ve şiddetli (GMR: C_{maks} için 1,32; EEA_{sonsuz} için 1,29) karaciğer bozukluğu olan hastalarda iki kattan az artış göstermiştir.

Normal karaciğer fonksiyonuna sahip 160 meme kanserli hasta ve hafif karaciğer bozukluğuna sahip 47 hastayı içeren bir popülasyon farmakokinetiği analizine dayanılarak, hafif karaciğer bozukluğunun ribosiklib maruziyetine herhangi bir etkisi olmayarak spesifik karaciğer bozukluğu çalışmasının bulgularını desteklemiştir (bkz. bölüm 4.2). Ribosiklib orta şiddette veya şiddetli hepatik bozukluğu olan meme kanseri hastalarında araştırılmamıştır.

Yaş, ağırlık, cinsiyet ve ırkın etkisi

Popülasyon farmakokinetik analizi yaş, beden ağırlığı veya cinsiyetin ribosiklibin sistemik maruziyetinde doz ayarlaması gerektirebilecek bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Farmakokinetikte ırka bağlı değişikliklerin verileri sonuca varabilmek için çok sınırlıdır.

In vitro etkileşimler

Ribosiklibin sitokrom P450 enzimleri üzerindeki etkisi

In vitro, ribosiklib klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2E1 ve CYP3A4/5'in geri dönüşümlü inhibitörü ve CYP3A4/5'in zamana bağımlı inhibitörüdür. *In vitro* değerlendirmeler ribosiklibin klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6'nın aktivitelerini inhibe etme potansiyeline sahip olmadığını göstermiştir. Ribosiklib CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2D6'nın zamana bağımlı inhibisyonu için potansiyele sahip değildir.

In vitro veriler ribosiklibin UGT enzimlerini veya CYP enzimleri CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ü PXR ile indüklemeye potansiyeline sahip olmadığını göstermektedir. Bu nedenle,

VALAMOR'un bu enzimlerin substratlarını etkilemesi olası değildir. *In vitro* veriler CAR aracılığıyla CYP2B6'yı indükleme potansiyelini dışlamak için yeterli değildir.

Transporterlerin ribociclib üzerindeki etkisi

Ribociclib, *in vitro*da P-gp için bir substrattır; fakat kütle denge verilerine dayalı olarak, P-gp veya BCRP inhibisyonunun terapötik dozlarda ribociclib maruziyetini etkileme olasılığı yoktur. Ribociclib *in vitro*da, karaciğer alım transporterleri OATP1B1, OATP1B3 veya OCT-1'nin bir substratı değildir.

Ribociclibin transporterler üzerindeki etkisi:

In vitro değerlendirmeler, ribociclibin, ilaç transporterleri P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 ve BSEP'nin aktivitelerini inhibe etme potansiyeline sahip olduğuna işaret etmiştir. Ribociclib *in vitro*da klinik açıdan önemli konsantrasyonlarda OAT1, OAT3 veya MRP2'yi inhibe etmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi

Köpeklerdeki *in vivo* kardiyak güvenlilik çalışmalarında, önerilen 600 mg dozundan sonra hastalarda elde edilmesi beklenene maruziyette doz ve konsantrasyon ile ilişkili QTc aralığı uzaması gösterilmiştir. Artmış maruziyetlerde (beklenen klinik C_{maks}'ın yaklaşık 5 katı) prematür ventriküler kontraksiyon (PVC'ler) olaylarını tetikleme potansiyeli de mevcuttur.

Tekrarlı doz toksisitesi

Sıçanlarda 27 haftaya ve köpeklerde 39 haftaya varan tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları (3 haftalık tedavi/1 haftalık tedavisiz tedavi planı), ribosiklib toksisitesinin ana hedef organı olarak hepatobilyer sistemi göstermiştir (proliferatif değişiklikler, kolestaz, kum benzeri safra taşı ve koyu safra). Tekrarlı doz çalışmalarında ribosiklibin farmakolojik etkisi ile ilişkili hedef organlar kemik iliğini (hiposellülerite), lenfoid sistem (lenfoid depleksiyonu), intestinal mukoza (atrofi), deri (atrofi), kemik (azalmış kemik formasyonu), böbrek (tübüler epitel hücrelerde eşzamanlı dejenerasyon ve rejenerasyon) ve testisi (atrofi) içermiştir. Testiste görülen geri dönüşlülük eğilimi göstermiş atrofik değişikliklerin yanı sıra diğer tüm değişiklikler 4 haftalık tedavisiz periyottan sonra tamamen geri dönüşlü olmuştur. Bu etkiler, testiküler germ hücreleri üzerinde, seminiferöz tübüllerde atrofi ile sonuçlanan doğrudan anti-proliferatif etki ile bağlantılı olabilir. Toksikite çalışmalarında hayvanlarda ribosiklibe maruziyet genellikle 600 mg/gün (EAA bazında) çoklu dozları alan hastalarda gözlenenden küçük veya eşit olmuştur.

Üreme toksisitesi/Fertilite

Ribosiklib, sıçanda veya tavşanda maternal toksisite göstermeyen dozlarda fetotoksisite ve teratojenisite göstermiştir. Prenatal maruziyetten sonra EAA bazında en yüksek önerilen doz olan 600 mg/gün dozunda, sırasıyla insandaki maruziyetten daha düşük düzeylerde veya insandaki maruziyetin 1,5 katında ribosiklib ile sıçanlarda daha yüksek implantasyon sonrası kayıp ve azalmış fetal ağırlık insidansları gözlenmiştir ve ribosiklib tavşanlarda teratojeniktir.

Sıçanlarda, geçici olarak değerlendirilmiş ve/veya düşük fetal ağırlıkla ilişkilendirilmiş iskelet değişikliklerinin eşlik ettiği azalmış fetal ağırlık tespit edilmiştir. Tavşanlarda, embriyofetal gelişim üzerine, fetal anomaliler (malformasyonlar ve dış, iç organ ve iskelet varyantları) ve fetal büyüme (daha düşük fetal ağırlıklar) insidansında artış ile kanıtlanmış olan advers etkiler olmuştur. Bu bulgular azalmış/küçük akciğer loblarını ve aort arkında ek damarı ve diyafram fitiğini, aksesuar lobun olmamasını veya (kısmen) kaynaşmış akciğer loblarını ve azalmış/küçük aksesuar akciğer lobunu (30 ve 60 mg/kg), ekstra/ rudimenter onüçüncü

kaburgayı ve şekilsiz hiyoid kemiğini ve polekste azalmış parmak kemiği sayısını içermiştir. Herhangi bir embriyofetal mortalite göstergesi söz konusu olmamıştır.

Dişi sıçanlardaki bir fertilitite çalışmasında ribosiklib, 300 mg/kg/güne kadarki dozlarda (olasılıkla, EAA bazında en yüksek önerilen doz olan 600 mg/gün dozunda hastalardaki klinik maruziyetten daha düşük veya eşit bir maruziyette) üreme fonksiyonunu, fertilitiyi ya da erken dönem embriyonik gelişimi etkilememiştir.

Ribosiklib erkek fertilitesi çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, sıçan ve köpek toksisite çalışmalarında, EAA bazında en yüksek önerilen doz olan 600 mg/gün dozundaki maruziyetin altında veya bu maruziyete eşit düzeylerde, testislerde atrofik değişiklikler bildirilmiştir.

Bu etkiler, testiküler germ hücreler üzerinde, seminiferöz tübüllerde atrofi ile sonuçlanan doğrudan anti-proliferatif etki ile bağlantılı olabilir.

Ribosiklib ve metabolitleri sıçan sütüne kolaylıkla geçmiştir. Ribosiklibe maruziyet sütte plazmadıkinden daha yüksektir.

Genotoksisite

Bakteriyel in vitro sistemlerde ve memeli in vivo ve in vitro sistemlerde metabolik aktivasyon içeren veya içermeyen genotoksisite çalışmaları, ribosiklibin genotoksik potansiyeline ilişkin herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet bileşenleri:

Mikrokristalin selüloz

Krosprovidon (Tip A)

Düşük süstitüe hidroksipropilselüloz

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit

Film kaplama bileşenleri:

Siyah demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Soya lesitin

Polivinil alkol (kısmen hidrolize)

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Ksantan sakızı

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

21 film kaplı tablet içeren PCTFE/PVC blisterler

Ambalaj büyüklüğü: 63 film kaplı tablet

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi

Suryapı & Akel İş Merkezi, Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6, 34805

Kavacık, Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2020/107

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

11.05.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

Mayıs 2020