

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

שלום רב,

הנדון :

עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר

Kisqali 200 mg / קיסקלי 200 מ"ג

Film Coated Tablets / טבליות מצופות

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר Kisqali 200 mg. בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי בלבד, למידע מלא יש לעיין בעלוני התכשיר.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

התוויות התכשיר:

Kisqali is indicated in combination with:

- a non-steroidal aromatase inhibitor for the treatment of pre/perimenopausal or postmenopausal women, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer, as initial endocrine-based therapy; or
- fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer, as initial endocrine-based therapy or following disease progression on endocrine therapy.

חומר פעיל:

Ribociclib (as succinate) 200 mg

בעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

Interstitial lung disease/pneumonitis

ILD/pneumonitis has been reported with CDK4/6 inhibitors including Kisqali. In the 3 phase III clinical studies (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] and MONALEESA-3 [F2301]), ILD (any grade 0.3%, including 0.1% grade 3) was reported in the Kisqali-treated group, with no cases in the placebo-treated group. Pneumonitis **was reported in both the Kisqali- and the placebo-treated groups** (any grade 0.46%, **versus 0.4% with no grade 3 or 4 in either treatment group**); **was reported in the Kisqali- and placebo-treated groups, respectively, with no grade 3 or 4 events in either treatment group.**

Based on the severity of the ILD/pneumonitis, which may be fatal, Kisqali may require dose interruption, reduction or discontinuation as described in Table 5 (see section 4.2).

Patients should be monitored for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis which may include hypoxia, cough and dyspnoea and dose modifications should be managed in accordance with Table 5 (see section 4.2).

.....

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions (ADRs) ~~and the most common grade 3/4 ADRs~~ (reported at a frequency $\geq 20\%$ ~~and $\geq 2\%$, respectively~~) in the pooled dataset for which the frequency for Kisqali plus any combination exceeds the frequency for placebo plus any combination were neutropenia, infections, ~~neutropenia, leukopenia, headache, cough,~~ nausea, fatigue, diarrhoea, leukopenia, vomiting, headache, constipation, alopecia, cough, rash, back pain ~~and rash~~, anaemia and abnormal liver function tests.

The most common grade 3/4 ARs (reported at a frequency of $>2\%$) in the pooled dataset for which the frequency for Kisqali plus any combination exceeds the frequency for placebo plus any combination were neutropenia, leukopenia, abnormal liver function tests, lymphopenia, and infections, back pain, neutropenia, leukopenia, anaemia, fatigue, abnormal liver function tests, lymphopenia, hypophosphataemia and vomiting respectively.

Dose reduction due to adverse events, regardless of causality, occurred in ~~37.3~~ **39.5**% of patients receiving Kisqali in the phase III clinical studies regardless of the combination and permanent discontinuation was reported in ~~7.08~~ **7**% of patients receiving Kisqali and any combination in the phase III clinical studies.

Tabulated list of adverse reactions

The overall safety evaluation of Kisqali is based on the pooled dataset from 1,065 patients who received Kisqali in combination with endocrine therapy (N=582 in combination with a non-steroidal aromatase inhibitor and N=483 in combination with fulvestrant) and who were included in the randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical studies (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI subgroup and MONALEESA-3) in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer.

Additional ADRs were identified post-marketing.

The median duration of exposure to Kisqali study treatment across the pooled phase III studies dataset was ~~24.7~~ **19.2** months, with 61.7% patients exposed ≥ 12 months.

.....

Table 7 Adverse reactions observed in the three phase III clinical studies and

during post-marketing experience

Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	
Infections ¹	Very common
Blood and lymphatic system disorders	
Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia	Very common
Thrombocytopenia, febrile neutropenia	Common
Metabolism and nutrition disorders	
Decreased appetite	Very common
Hypocalcaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia	Common
Nervous system disorders	
Headache, dizziness	Very common
Vertigo	Common
Eye disorders	
Lacrimation increased, dry eye	Common
Cardiac disorders	
Syncope	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Dyspnoea, cough	Very common
Gastrointestinal disorders	
Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis , abdominal pain ² , stomatitis , dyspepsia	Very common
Dysgeusia	Common
Hepatobiliary disorders	
Hepatotoxicity ³	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Alopecia, rash ⁴ , pruritus	Very common
Dry skin , Erythema, dry skin , vitiligo	Common
Toxic epidermal necrolysis (TEN)*	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Back pain	Very common
General disorders and administration site conditions	
Fatigue, peripheral oedema, pyrexia , asthenia, pyrexia	Very common
Oropharyngeal pain , Dry-dry mouth, oropharyngeal pain	Common
Investigations	
Abnormal liver function tests ⁵	Very common
Blood creatinine increased, electrocardiogram QT prolonged	Common
¹ Infections: urinary tract infections, respiratory tract infections, gastroenteritis, sepsis (<1%). ² Abdominal pain: abdominal pain, abdominal pain upper. ³ Hepatotoxicity: hepatic cytolysis , hepatocellular injury, drug-induced liver injury (<1%), hepatotoxicity, hepatic failure, autoimmune hepatitis (single case). ⁴ Rash: rash, rash maculopapular, rash pruritic. ⁵ Abnormal liver function tests: ALT increased, AST increased, blood bilirubin increased. * Adverse reactions reported during post-marketing experience. These are derived from spontaneous reports for which it is not always possible to reliably establish frequency or a causal relationship to exposure to the medicinal product.	

Description of selected adverse reactions

Neutropenia

Neutropenia was the most frequently reported adverse reaction (~~73.7~~**75.4**%) and a grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in ~~58.6~~**62.0**% of patients receiving Kisqali plus any combination in the phase III studies.

Novartis Israel Ltd.

6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv P.O.Box 7126

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331#

Among the patients who had grade 2, 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was ~~46-17~~ days, for those patients who had an event. The median time to resolution of grade ≥ 3 (to normalisation or grade < 3) was 12 days in the Kisqali plus any combination arms following treatment interruption and/or reduction and/or discontinuation. Febrile neutropenia was reported in about ~~4-4~~~~1-7~~% of patients exposed to Kisqali in the phase III studies. Patients should be instructed to report any fever promptly.

Based on its severity, neutropenia was managed by laboratory monitoring, dose interruption and/or dose modification. Treatment discontinuation due to neutropenia was low (0.8%) (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatobiliary toxicity

In the phase III clinical studies, hepatobiliary toxicity events occurred in a higher proportion of patients in the Kisqali plus any combination arms compared with the placebo plus any combination arms (~~23-22~~~~7-3~~% versus ~~46-5~~~~19-6~~%, respectively), with more grade 3/4 adverse events reported in the patients treated with Kisqali plus any combination (~~11-4~~~~13-2~~% versus ~~5-4~~~~6-1~~%, respectively). Increases in transaminases were observed. Grade 3 or 4 increases in ALT (~~9-7~~~~11-2~~% versus ~~4-5~~~~1-7~~%) and AST (~~6-7~~~~7-8~~% versus 2.1%) were reported in the Kisqali and placebo arms, respectively. Concurrent elevations in ALT or AST greater than three times the upper limit of normal and total bilirubin greater than two times the upper limit of normal, with normal alkaline phosphatase, in the absence of cholestasis occurred in 6 patients (4 patients in Study A2301 [MONALEESA-2], whose levels recovered to normal within 154 days and 2 patients in Study F2301 [MONALEESA-3], whose levels recovered to normal in 121 and 532 days, respectively, after discontinuation of Kisqali). There were no such cases reported in Study E2301 (MONALEESA-7).

Dose interruptions and/or adjustments due to hepatobiliary toxicity events were reported in ~~40-4~~~~12-3~~% of Kisqali plus any combination treated patients, primarily due to ALT increased (~~6-7~~.9%) and/or AST increased (~~6-4~~~~7-3~~%). Discontinuation of treatment with Kisqali plus any combination due to abnormal liver function tests or hepatotoxicity occurred in ~~2-3~~~~2-4~~% and ~~0-4~~~~0-3~~% of patients respectively (see sections 4.2 and 4.4).

In the phase III clinical studies, ~~83-27~~~~0-9~~% (~~8990/407~~~~127~~) of grade 3 or 4 ALT or AST elevation events occurred within the first 6 months of treatment. Among the patients who had grade 3 or 4 ALT/AST elevation, the median time to onset was ~~85-92~~ days for the Kisqali plus any combination arms. The median time to resolution (to normalisation or grade ≤ 2) was ~~22-21~~ days in the Kisqali plus any combination arms.

QT prolongation

In study E2301 (MONALEESA-7), the observed mean QTcF increase from baseline was approximately 10 msec higher in the tamoxifen plus placebo subgroup compared with the NSAI plus placebo subgroup, suggesting that tamoxifen alone had a QTcF prolongation effect which can contribute to the QTcF values observed in the Kisqali plus tamoxifen group. In the placebo arm, a QTcF interval increase of > 60 msec from baseline occurred in 6/90 (6.7%) patients receiving tamoxifen and in no patients receiving a NSAI (see section 5.2). A QTcF interval increase of > 60 msec from baseline was observed in 14/87 (16.1%) patients receiving Kisqali plus tamoxifen and in 18/245 (7.3%) patients receiving Kisqali plus a NSAI. Kisqali is not recommended to be used in combination with tamoxifen (see section 5.1).

In the phase III clinical studies ~~8-49~~~~3~~% of patients in the Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and ~~3-23~~~~5~~% in the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms had at least one event of QT interval prolongation (including ECG QT prolonged and syncope). Review of ECG data showed 154 patients (~~4-31~~~~4~~%) had > 500 msec post-baseline QTcF value, and ~~59-61~~ patients (5.~~68~~%) had a > 60 msec increase from baseline in QTcF intervals. There were no reported cases of torsade de pointes. Dose interruptions/adjustments were reported in ~~2-39~~% of Kisqali plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant treated

patients due to electrocardiogram QT prolonged and syncope.

The analysis of ECG data showed 52–55 patients (4.9–5.2%) and 11–12 patients (1.45%) with at least one >480 msec post-baseline QTcF for the Kisqali plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant arms and the placebo plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant arms, respectively. Amongst the patients who had QTcF prolongation >480 msec, the median time to onset was 15 days regardless of the combination and these changes were reversible with dose interruption and/or dose reduction (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).

בעלון לצרכן:

1. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בקיסקלי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

חלק מתופעות הלוואי עלולות להיות חמורות

יש לפנות מיד לרופא אם מופיעה אחת מהתופעות הבאות במהלך הטיפול עם קיסקלי. ראה גם פרק 2, "לפני השימוש בתרופה".

- **חום, הזעה או צמרמורות, שיעול, תסמינים דמויי שפעת, איבוד משקל, קוצר נשימה, דם בליחה, פצעים על הגוף, אזורים חמים או כואבים בגופך, שילשול או כאב בטן, או שאתה מרגיש עייף מאד (סימנים או תסמינים של זיהומים). שכיח מאד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה).**
- חום, צמרמורות, חולשה וזיהומים תכופים עם תסמינים, כגון כאב גרון או כיבים בפה (סימנים של רמה נמוכה של סוגים שונים של תאי דם-לויקוציטים או לימפוציטים, שהם סוגים של תאי דם לבנים). תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה).
- תוצאות לא תקינות של בדיקות הדם, הנותנות מידע על בריאות הכבד (תוצאות לא תקינות של תפקודי כבד). תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה).
- **דימום או חבורות ללא סיבה (סימנים לרמה נמוכה של טסיות). תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100).**
- כאב גרון או פצעים בפה עם אפיזודה בודדת של חום של לפחות 38.3°C או חום של מעל ל- 38°C ליותר משעה או/ו עם זיהום (febrile neutropenia). תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100).
- עייפות, עור צהוב מגרד או הצהבת הלבן בעיניים, בחילה או הקאה, אובדן תיאבון, כאב בחלק הימני העליון של הבטן, שתן כהה או חום, דימום או חבלה הקורים בקלות יתר מהרגיל (אלה עלולים להיות סימנים של בעיה בכבד). תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100).
- **ירידה ברמות האשלגן בדם. תופעה היכולה להוביל להפרעות בקצב הלב תופעת לוואי שכיחה (תופעה שמופיעה ב-10-1 משתמשים מתוך 100).**
- כאב או אי-נוחות בחזה, שינויים בקצב הלב (מהיר או איטי), דפיקות לב, תחושת סחרור, התעלפות, סחרחורת, הכחלה של השפתיים, קוצר נשימה, נפיחות (בצקת) של הגפיים התחתונות או העור (אלה עלולים להיות סימנים לבעיות לב). תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100).

- זיהום חמור עם קצב לב מוגבר, קוצר נשימה או נשימה מהירה, חום וצמרמורות (אלה עלולים להיות סימנים של אלח דם, שהוא זיהום במערכת הדם אשר עלול להיות מסכן חיים). תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 1000).
- תגובה חמורה בעור שעלולה לכלול שילוב של כל אחד מהתסמינים הבאים: פריחה, עור אדום, שלפוחיות בשפתיים, בעיניים או בפה, קילוף עור, חום גבוה, תסמינים דמויי שפעת, בלוטות לימפה מוגדלות (נמק אפידרמי רעלני [toxic epidermal necrolysis, TEN]). תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את השכיחות מהנתונים הזמינים).

הרופא עשוי לבקש ממך ליטול מינון נמוך יותר, לעצור את הטיפול בקיסקלי, או להפסיק אותו לצמיתות.

.....

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

בברכה,

חברת נוברטיס ישראל בע"מ