

Medical Onco News

Koji je najvažniji cilj u liječenju HR+, HER2- aBC?

ŽIVJETI DUŽE^{1,2}

 **NOVARTIS**

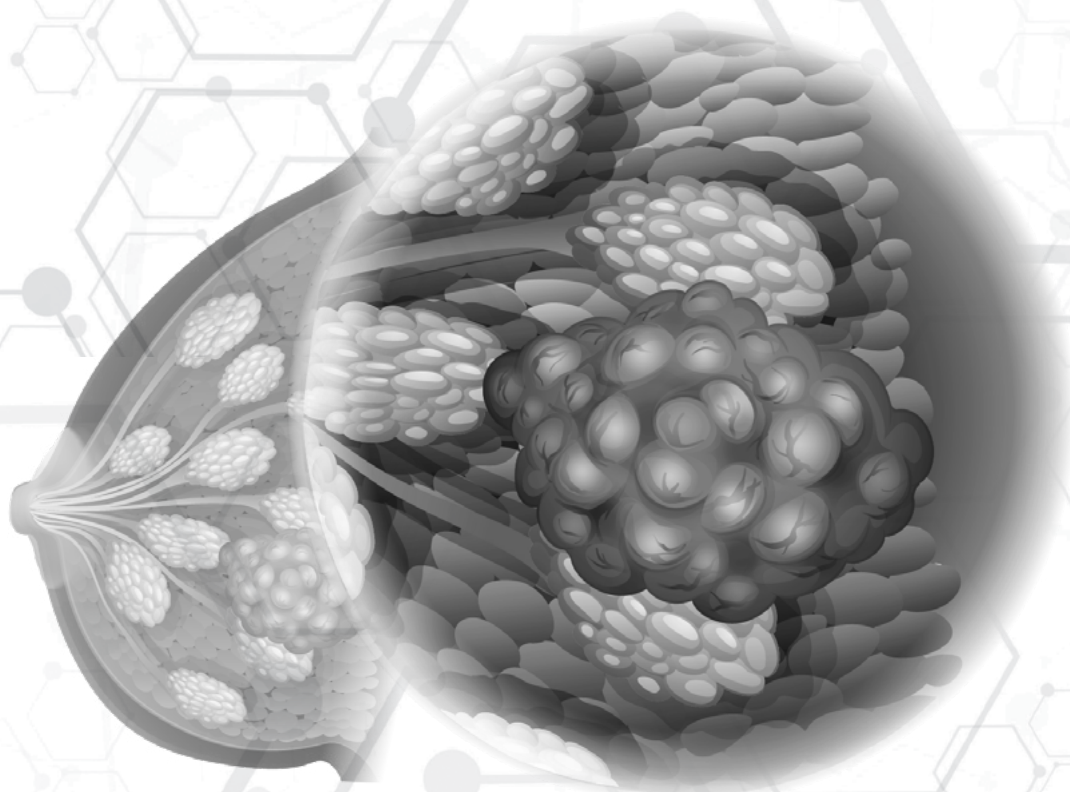
UVODNA RIJEČ

Koji su nam ciljevi u liječenju HR+, HER2- aBC? – ŽIVJETI DUŽE ^{1,2}

Florence Nightingale, začetnica suvremene ideje sestrinstva (1820.-1910.) smatra da je sestrinstvo progresivna umjetnost takva da mirno stajanje znači povratak unatrag. Sestrinstvo ispunjava svoju zadaću kroz djelovanje na temelju moralnog osjećaja za stavljanje bolesnika u najbolje uvjete za skrb, u središte.³ Subjektivni osvrt iz svakodnevne prakse na pružanje skrbi, komunikaciju, ciljeve i želje bolesnica s HR+

HER2- aBC dojke u procesu liječenja dale su nam medicinske sestre onkoloških ustanova u Hrvatskoj kao uvod u kratak sažetak rezultata MONALEESA 2 ispitivanja.

Lijep pozdrav,
Novartis tim



Značenje ukupnog preživljenja na putu liječenja bolesnica s HR+, HER2- mBC iz perspektive medicinske sestre

Andreja Jurić, bacc.med.techn.,

glavna sestra Zavoda za internističku onkologiju Klinike za tumore KBC Sestre milosrdnice

Iz perspektive medicinske sestre studijskog koordinatora u kliničkim ispitivanjima u onkologiji svjesna sam njihove važnosti i pozitivni iskoraci u liječenju proširenih zloćudnih bolesti su jedan od razloga zašto volim onkologiju. Iz perspektive medicinske sestre koja koordinira procesom liječenja, vodi bolesnike kroz različite modalitete liječenja, procjenjuje bolesnikovu usmjerenost na terapiju, suradljivost, daje upute o lijeku i prati nuspojave i pridržavanje uputa o liječenju itekako su mi važni rezultati kliničkih ispitivanja lijekova. **Pozitivni, statistički značajni rezultati kliničkih ispitivanja** kao kod ribocikliba značajno utječu na moj osobni pozitivan stav, sigurnost i povjerenje koje imam u dobrobit od liječenja, te zasigurno direktno ili indirektno isto prenosim u komunikaciji i na bolesnike.

Bolesnicima je najvažnije **koliko će dugo poživjeti i kako će živjeti**, nuspojave liječenja i neovisnost od tuđe pomoći te rezultati u liječenju.

Pružati im informacije o lijeku koji ima: statistički značajne pozitivne rezultate u ukupnom preživljenju, pozitivne rezultate preživljenja bez progresije bolesti, dokazanu učinkovitost uz zadovoljavajući sigurnosni profil nuspojava koje se mogu kontrolirati, brzi odgovor na liječenje, održanu kvalitetu života uz odgađanje kemoterapije, a uz to mogućnost jednostavne primjene i prilagodbe doze i uz to i skraćeno vrijeme boravka u bolnici i liječenje u vlastitom domu je neprocjenjivo iskustvo.

Moje osobno iskustvo iz svakodnevne prakse govori da ovakvi rezultati uvelike doprinose pozitivnijem stavu bolesnika o liječenju, aktivnom sudjelovanju i suradljivosti bolesnika s onkološkim timom, u samom procesu liječenja, održavanja kontinuiteta u liječenju i praćenju ishoda liječenja, a to je jedini način za realizaciju kvalitetne skrbi oboljelih.

Iz nebrojeno primjera o iskustvu bolesnika na terapiji ribociklibom u Klinici za tumore, izdvojila sam jedno koje me se posebno dojmilo.

“Sjećate li se sestro kako sam razmišljala da li ću uopće prihvatiti liječenje? Razmišljala sam jer nisam željela mrvice, željela sam živjeti pa trajalo i kratko, dobro živjeti, a ne životariti provodeći dragocjeno vrijeme u bolnici. Sretna sam da sam prihvatila jer unatoč mojoj bolesti ja kvalitetno živim!”

Žena, 1950. g. , 22. veljače 2019., Konzilij za sustavno antineoplastično liječenje.

Nada Rimac, mag. med. techn.,

KBC Osijek, Zavod za onkologiju

Metastaski rak dojke (MBC) je trenutno neizlječiv; međutim, **može se liječiti kao kronična bolest uz odgovarajuću strategiju liječenja.** Sustavne mogućnosti liječenja su endokrina terapija, kemijska i ciljana terapija. Teži se što učinkovitijim metodama liječenja kako bi se postigao što bolji rezultat.

Medicinska sestra je osoba koja provodi najviše vremena s bolesnicima, te je zbog toga u poziciji procijeniti probleme i potrebe bolesnika. Osim što ima brojne zadatke u radu s bolesnicima, ima značajnu ulogu u procjeni različitih simptoma uzrokovanih terapijom. Očekivane nuspojave variraju ovisno o ciljanom agensu, stoga je ključno bolje razumijevanje ciljanih terapija, uključujući mehanizme djelovanja, profil učinkovitosti, kao i profilaksu i upravljanje nuspojavama i postupke primjene.

Kako se potrebe bolesnica s mBC uvelike razlikuju, njegu i podršku treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku, a bolesnice poticati na sudjelovanje u procesu donošenja odluka.

Značajni rezultati kliničkih ispitivanja koji dokazuju poboljšanje u preživljenju i kvaliteti života bolesnica s metastatskim rakom dojke **budi optimizam i nadu kod bolesnika. Većina bolesnica su izvjestile o dobroj podnošljivosti**

lijeka ribociklib što značajno utječe na njihovu kvalitetu života. Dobra kvaliteta života moguća je mjesecima, godinama. Manji broj bolesnica navodi pojavu nuspojava (umor, mučnina). Uspoređujući s prethodnim liječenjem, poglavito kemoterapijom koja svojim profilom toksičnosti narušava kvalitetu života, ove nuspojave gotovo niti ne primjećuju.

Određeni broj bolesnica prolazi psihološki stres vezano uz zabrinutost oko liječenja i ishoda bolesti. Javlja se osjećaj neizvjesnosti i strah od gubitka budućnosti. To su neki od stresora koji utječu na kvalitetu života. Stoga je važan multidisciplinarni pristup koji može pomoći osobi i poboljšati kvalitetu života i utjecati na ishod liječenja. Podatak o rezultatima ukupnog preživljenja kod bolesnica s HR+, mBC za ovakve bolesnice je **„svjetlo na kraju tunela“.**

Mišljenja sam da kontinuiranim ulaganjem u klinička istraživanja i razvojem novih terapija mogu uvelike pridonijeti većoj kontroli bolesti, zadovoljstvu bolesnica životom bez značajnijih nuspojava, boljoj kvaliteti života, dužem vremenu preživljenja. Ovo je **vrijedan klinički i za naše bolesnice životni iskorak** u liječenju bolesnica s metastatskim HR+ HER2- metastatskim rakom dojke.

Sandra Ivić Miletić, bacc.med.techn.,

Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split

Na onkologiji radim preko 30 godina. Ne moram tako daleko ići da bih rekla kako je na području onkologije nastupila **revolucija** u svakom pogledu - liječenju, mogućnostima i percepciji samih bolesnika !

U svakodnevnom radu s oboljelima bez obzira na dob bolesnika, svi imaju ista pitanja, iste sumnje, iste želje. A to je **što duži i kvalitetniji život i izliječiti se!** U današnje doba bolesnicima su dostupne mnoge informacije, ali im je i dalje najbitnija komunikacija s kompetentnim osobama, sa zdravstvenim djelatnicima. Nema jednostavne formule koja bi vam rekla kako razgovarati i pristupiti, bitno je **povjerenje, empatija, slušanje i znanje.**

Kod bolesnika se isprepleću razne emocije, ali **nada je ono što ih motivira i pokreće.** Često u njihovim očima zaiskri suza koja me dotakne. Ona je kao nijemi vapaj poziva u pomoć. I zbog toga svi pozitivni rezultati ukupnog preživljenja u studijama su **čvrsti znak, dokaz koji nam svima treba.** Kao duga nakon kiše, kao lijepi dan nakon crne noći, predstavlja

nam nadu u bolje sutra i **vrijeme koje nam treba.** Kažem nama, jer i meni kao medicinskoj sestri je jako bitno da budem upoznata s novim saznanjima. Ti podaci našim bolesnicima otvaraju mnoga vrata. To se očituje u njihovom ponašanju, poimanju same bolesti, prihvaćanju bolesti te samom ishodu liječenja kao i njihovom **spremnošću za što bolju i kvalitetniju suradnju** koja nas dovodi do boljih rezultata.



Vlatka Horvat, m.s.,

Klinika za onkologiju KBC Zagreb

Jasminka Miličević, dipl.med.techn.,

Klinika za onkologiju KBC Zagreb

Ribociklib primjenjujemo u onkološkoj poliklinici KBC-a Zagreb, u ambulanti za tumore dojke. Bolesnice dolaze na pregled onkologa gdje istovremeno nakon odobrene terapije, podižu lijek. Progresija bolesti u toku liječenja ili praćenja nakon postavljene dijagnoze veliki je **šok** za bolesnice i izrazito im je teško. Zbog toga je nužna pravovremena reakcija i nas zdravstvenog osoblja; sestara i onkologa, ali i bolesnica.

Ciljana kombinirana terapija ribociklibom plus letrozol **produljuje ukupno preživljenje uz već dokazano preživljenje bez progresije bolesti** što je **izrazito važno** za naše bolesnice s HR+, HER2- aBC. U našoj ambulanti lijek primjenjujemo od kolovoza 2018 godine, gdje smo se mogli susresti s brojnim slučajevima bolesnica i njihovim iskustvima i **životnim pričama**.

Ono što znamo jest: djelovanje lijeka, način primjene i nuspojave te da takva ciljana terapija donosi manje nuspojava u odnosu na kemoterapiju, što bolesnicama olakšava primjenu lijeka i nastavak **normalnog života**. Bolesnice su zabrinute, u strahu, te je uvijek prvo pitanje moram li sada na kemoterapiju? Odgovor da je terapija u obliku tableta, da se lijek podiže jednom mjesečno i da mogu nastaviti sa svojom svakodnevicom - izmami uzdah i izdah olakšanja. Imaju bezbroj pitanja, upitnika, nedoumica, strahova i nakon pregleda onkologa obavezno se jave nama očekujući informacije, odgovore, pojašnjenja... Razgovorom gradimo povjerenje i sigurnost da nisu same u bolesti i da se uvijek mogu bez straha javiti nama

i onkologu. **Terapija im omogućava nastavak normalnog života usprkos dijagnozi.**

Na početku uzimanja lijeka bolesnice upoznajemo s mogućim nuspojavama te s onkologom prolaze plan liječenja. Vrlo brzo se uohodaju u liječenje i zadovoljne su. Kako bi olakšali našim bolesnicama tako na primjer i krvna slika i EKG koji se mora pratiti u dogovoru s onkologom bolesnice mogu obaviti i u domu zdravlja ako žive daleko od naše ustanove i nalaze poslati mailom. Kvaliteta života bolesnica s karcinomom vremenom se snižava zbog same bolesti no, **terapija ribociklibom osigurava bolesnicama nastavak bavljenja uobičajenim aktivnostima kao ili slično kao i prije dijagnoze.**

Bolesnice se mogu **lakše organizirati i baviti svojim „starim“ životom**. Puno puta čujemo bolesnice kako nam kažu iako se osnovna bolest proširila, postala metastatska, uz ovu terapiju ne osjećaju to, jer je dobro podnose i mogu se opustiti i živjeti kao prije. One **moraju dalje nastaviti živjeti i nema smisla se prepustiti bolesti**. Bolesnice nas često pitaju da li ima još nekog na terapiji ribociklibom i kako su zadovoljne, te su uvijek pozitivno iznenade kada im kažemo da je bolesnica mnogo i da im je terapija djelotvorna i dugotrajna.

I za sam kraj, važno je bolesnika na početku educirati, pružiti oslonac i jednostavno biti prisutan za njih. Trajanje odgovora na lijek je individualno, ali bolesnicama osigurava **nadu, vrijeme i bolju kvalitetu života.**

Rezultati ukupnog preživljenja (OS-a) iz ispitivanja MONALEESA-2 u postmenopauzalnih žena s HR+/HER2– uznapredovalim rakom dojke

- MONALEESA-2 je kliničko ispitivanje faze 3 u postmenopauzalnih žena s HR+/HER2– uznapredovalim rakom dojke koje nisu prethodno primale terapiju za uznapredovalu bolest.
- Nakon praćenja bolesnica oko 6,5 godina, postmenopauzalne bolesnice liječene **ribociklibom** uz letrozol živjele su dulje od onih koje su primale **samo letrozol**
- **Ribociklib uz letrozol** produžili su vrijeme do primanja kemoterapije nakon obustave ispitivanog liječenja
- Rezultati analize ukupnog preživljenja u ispitivanju MONALEESA-2 pokazuju da **ribociklib uz letrozol** pružaju značajnu korist za preživljenje postmenopauzalnim bolesnicama s HR+/HER2– uznapredovalim rakom dojke kad se koriste kao prva terapija za uznapredovalu bolest
- Sva tri ispitivanja MONALEESA (-2, -3 i -7) su prijavila da su **ribociklib plus endokrina terapija** omogućili značajno poboljšanje ukupnog preživljenja za bolesnice s HR+/HER2– uznapredovalim rakom dojke bez obzira na status menopauze



Ispitivanje MONALEESA-2

- ✓ Kliničko ispitivanje faze 3
- ✓ Bolesnice s HR+/HER2– uznapredovalim rakom dojke
Bolesnice koje su ušle u menopauzu
- ✓ Bolesnice koje nisu prethodno liječene **endokrinom terapijom (ET)** ili kemoterapijom za uznapredovali rak dojke
- ✓ Uključivalo je 668 bolesnica u 29 zemalja (334 bolesnice bile su randomizirane u skupinu s **ribociklibom plus**

letrozolom, a 334 bolesnice bile su randomizirane u skupinu sa **samim letrozolom**)

- ✓ Primarni cilj ispitivanja bio je ocijeniti koliko su dugo bolesnice živjele bez pogoršanja bolesti
- ✓ Drugi ključni ciljevi ovog ispitivanja bili su ocijeniti koliko je ukupno preživljenje i sigurnosni profil liječenja.

O lijekovima

Ribociklib je ciljana terapija koja se koristi za liječenje uznapredovalog raka dojke koji je HR+ i HER2–. Ciklin-ovisne kinaze 4 i 6 (CDK4/6) su proteini koji pomažu stanicama raka dojke da se multipliciraju. **Ribociklib** cilja na CDK4/6 kako bi spriječio rast stanica raka i jedan je od tri lijeka u skupini CDK4/6 inhibitora. **Ribociklib** se daje u kombinaciji s **ET-om**.

ET je vrsta terapije koja blokira učinke estrogena na stanice raka dojke. Budući da estrogen može poticati rast stanica raka dojke, blokiranje učinaka estrogena u tijelu može usporiti rast tumorskih stanica i spriječiti pogoršanje bolesti.

ET koji se koristio u ispitivanju MONALEESA-2 bio je **letrozol**.

Kako biste bolje razumjeli rezultate

Medijan je statistički pojam koji opisuje sredinu, koja razdvaja donju i gornju polovicu podataka.

Medijan preživljenja bez progresije je procjena vremena u kojem se kod 50% bolesnica bolest nije pogoršala.

Medijan ukupnog preživljenja je procjena vremena u kojem je 50% bolesnica još uvijek bilo živo.

Medijan vremena do prve kemoterapije je procjena vremena u kojem je 50% bolesnica primalo kemoterapiju nakon obustave ispitivanog liječenja (bolesnice prethodno nisu primale kemoterapiju za uznapredovalu bolest).

Naknadno praćenje je duljina vremena tijekom kojeg se bolesnica promatra nakon randomizacije u kliničkom ispitivanju.

Preživljenje bez progresije

MONALEESA-2: u bolesnica koje su primale **ribociklib uz letrozol**, medijan preživljenja bez progresije bio je 25,3 mjeseca naspram 16,0 mjeseci za bolesnice koje su primale **sam letrozol**.⁴

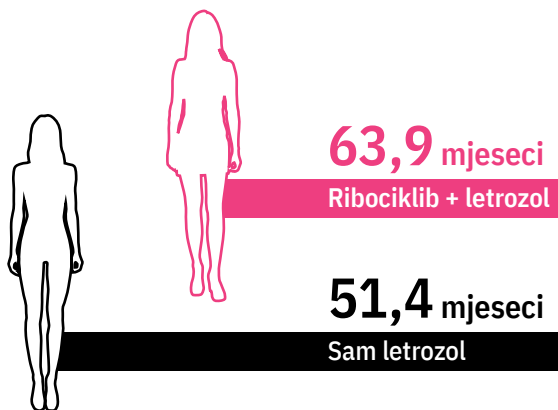
Svrha ispitivanja ukupnog preživljenja MONALEESA-2 ispitivanju?

Promatralo se ukupno preživljenje s naknadnim praćenjem od oko **6,5 godina** u postmenopausalnih žena s HR+/HER2– uznapredovalim rakom dojke koje se liječe **ribociklibom uz letrozolom** ili **samim letrozolom**.

Koji su ključni rezultati?

Postmenopausalne bolesnice liječene ribociklibom ukupno su živjele dulje.

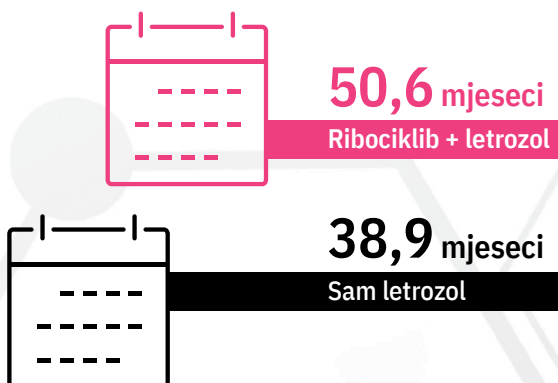
Medijan ukupnog preživljenja bolesnica liječenih **ribociklibom plus letrozolom** bio je **63,9 mjeseci** naspram **51,4 mjeseca** za bolesnice liječene **samim letrozolom**, što je razlika od **više od 1 godine**.



Postmenopausalne bolesnice liječene ribociklibom imale su dulji medijan vremena do prve kemoterapije.

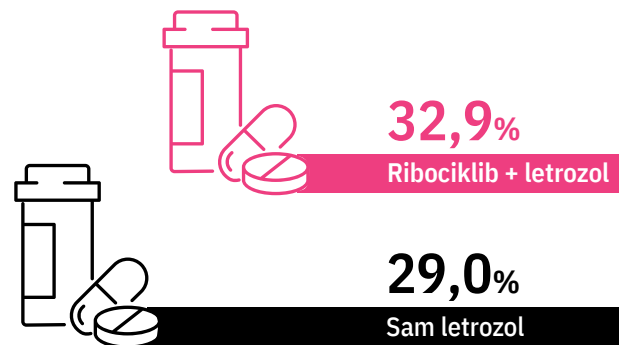
Bolesnice liječene **ribociklibom uz letrozol** imale su dulje vrijeme prije primanja kemoterapije u usporedbi s bolesnicama liječenim **samo letrozolom**.

Ribociklib uz letrozol odgodili su vrijeme do prve kemoterapije za skoro 1 godinu.

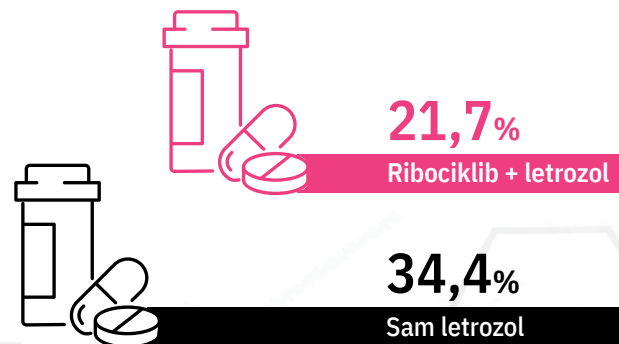


Nakon obustavljanja ispitivane terapije, većina je bolesnica primala daljnje liječenje za uznapredovali rak dojke. Sličan broj bolesnica koje su uzimale **ribociklib uz letrozol** (87,8%) i **sami letrozol** (90,2%) primao je daljnje liječenje. **ET** je bio najčešća terapija koju su primale.

Bolesnice koje su primale samo **ET** nakon ispitivane terapije:



Više je bolesnica koje su uzimale **samo letrozol** (34,4%) primalo CDK4/6 inhibitor nakon što su prekinule ispitivanu terapiju u usporedbi s bolesnicama koje su uzimale **ribociklib uz letrozol** (21,7%). To uključuje ribociklib, palbociklib ili abemaciclib.



Nuspojave su bile slične između tih bolesnica i svih drugih bolesnica u objavljenim ispitivanjima ribocikliba⁴⁻⁹

Najčešće nuspojave povezane s **ribociklibom plus letrozolom** uključuju niski broj leukocita, mučninu, umor, bolove, proljev, gubitak kose, konstipaciju i navale vrućine.

Informacije o ispitivanju: Oznaka ispitivanja: NCT01958021 (MONALEESA-2)

Zaključci:

- Nakon praćenja od oko 6,5 godina u ispitivanju MONALEESA-2 istraživači su razmatrali ukupno preživljnje bolesnica dok su primale **ribociklib plus letrozol** ili **samo letrozol**
- Značajno je povećano vrijeme koje su postmenopauzalne bolesnice živjele u usporedbi sa standardnim liječenjem samo **endokrinom terapijom kod bolesnica koje su uzimale** kao prva terapija za HR+/HER2– uznapredovali rak dojke ribociklib uz letrozol.
- Postmenopauzalne bolesnice koje su uzimale **ribociklib uz letrozol** imale su dulje razdoblje prije nego što su primile kemoterapiju u usporedbi sa **samim letrozolom**
- Nuspojave su bile slične onima koje su imale bolesnice koje su primale **ribociklib plus ET** u sva tri ispitivanja MONALEESA
- S ovom analizom od preko 6 godina, MONALEESA-2 je treće ispitivanje **ribocikliba** koje dokazuje značajne koristi za ukupno preživljenje za HR+/HER2– uznapredovali rak dojke uz različite **endokrine terapije** u kombinaciji i bez o obzira na status menopauze

Kratki sažetak opisa svojstava lijeka⁹

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr. **Naziv lijeka i međunarodni naziv djelatne tvari:** Kisqali 200 mg filmom obložene tablete (ribociklibusukcinat). **Terapijske indikacije:** Kisqali je indiciran za liječenje žena s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom kao početnom endokrinom terapijom, ili u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju. U predmenopauzalnih ili perimenopauzalnih žena, endokrinu terapiju treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom hormona koji potiče otpuštanje luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH). **Doziranje i način primjene:** Preporučena doza je 600 mg (tri filmom obložene tablete od po 200 mg) ribocikliba jedanput na dan tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega slijedi 7 dana bez liječenja, čime će se dobiti potpuni ciklus od 28 dana. Liječenje je potrebno nastaviti dokle god bolesnica ima kliničke koristi od terapije ili dok ne dođe do neprihvatljive toksičnosti. Kisqali se mora uzimati zajedno s 2,5 mg letrozola ili drugog inhibitora aromataze ili s 500 mg fulvestranta. Kad se Kisqali koristi u kombinaciji s inhibitorom aromataze, inhibitor aromataze mora se uzimati peroralno jedanput na dan neprekidno tijekom ciklusa od 28 dana. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za inhibitor aromataze za dodatne pojedinosti. Kad se Kisqali koristi u kombinaciji s fulvestrantom, fulvestrant se primjenjuje intramuskularno 1., 15. i 29. dana te jedanput mjesečno nakon toga. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fulvestrant za dodatne pojedinosti. U liječenje predmenopauzalnih i perimenopauzalnih žena odobrenim kombinacijama s Kisqalijem potrebno je uključiti i agonist LHRHa u skladu s lokalnom kliničkom praksom. Kisqali se može uzimati s hranom ili bez nje. Bolesnicama treba savjetovati da uzimaju svoju dozu u otprilike isto vrijeme svakoga dana, po mogućnosti ujutro. Tablete se trebaju progutati cijele i ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja. Radi zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih štetnih događaja mogao bi biti nužan privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja Kisqalijem. Smjernice za privremeni prekid doziranja, prilagodbu doze ili trajni prekid liječenja Kisqalijem radi zbrinjavanja specifičnih štetnih događaja (kao što su neutropenija, hepatobilijarna toksičnost, produljenje QT intervala, intersticijska plućna bolest/pneumonitis i ostale toksičnosti) navedene su u SmPC-ju. Prije početka liječenja Kisqalijem mora se napraviti kompletna krvna slika (KKS) i obaviti testove jetrene funkcije. Nakon početka liječenja, KKS i testove jetrene funkcije je potrebno pratiti svaka 2 tjedna tijekom prva 2 ciklusa, zatim na početku svakog od naredna 4 ciklusa, a nakon toga prema kliničkoj indikaciji. Ako se opaze odstupanja u nalazima stupnja ≥ 2 u testovima jetrene funkcije, preporučuje se učestalije praćenje. EKG je potrebno ocijeniti prije početka liječenja Kisqalijem. Nakon početka liječenja EKG treba ponoviti otprilike 14. dana prvog ciklusa te na početku drugog ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. U slučaju produljenja QTcF intervala tijekom liječenja, preporučuje se učestalije praćenje EKG-om. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A4 inhibitora te razmotriti zamjenski istodobno primijenjen lijek s manje potencijala za inhibiranje CYP3A4. Ako bolesnice moraju uzimati snažan CYP3A4 inhibitor istodobno kad i ribociklib, dozu Kisqalija potrebno je smanjiti na 400 mg jedanput na dan. **Posebne populacije:** **Oštećenje funkcije bubrega:** Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se početna doza od 200 mg. Kisqali nije bio ispitivan u bolesnica s rakom dojke s teškim oštećenjem funkcije bubrega. **Oštećenje funkcije jetre:** Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A). Bolesnice s umjerenim (Child Pugh stadij B) i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C) mogu imati povećanu (manje od dvaput) izloženost ribociklibu, pa se preporučuje početna doza od 400 mg Kisqalija jedanput na dan. **Pedijatrijska populacija:** Sigurnost i djelotvornost Kisqalija u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina nisu još ustanovljene. **Starije osobe:** Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica starijih od 65 godina. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi: Kritična visceralna bolest: Djelotvornost i sigurnost ribocikliba nije ispitivana u bolesnica s kritičnom visceralnom bolešću. Neutropenija: Ovisno o težini neutropenije, liječenje Kisqalijem možda će trebati privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti. Hepatobilijarna toksičnost: Prije početka liječenja Kisqalijem potrebno je obaviti testove jetrene funkcije. Nakon početka liječenja treba pratiti jetrenu funkciju. Ovisno o tome koliko su porasle vrijednosti transaminaza, liječenje Kisqalijem možda će biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti. Produljenje QT intervala: Kisqali se ne preporučuje za primjenu u kombinaciji s tamoksifenom. Prije početka liječenja potrebno je procijeniti EKG. Liječenje Kisqalijem smije se započeti samo u bolesnica koje imaju vrijednosti QTcF intervala manje od 450 msec. EKG je potrebno ponoviti otprilike 14. dana prvog ciklusa i na početku drugog ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. Odgovarajuće praćenje elektrolita u serumu (uključujući kalij, kalcij, fosfor i magnezij) potrebno je provesti prije početka liječenja, na početku prvih 6 ciklusa, a zatim prema kliničkoj indikaciji. Sva odstupanja potrebno je korigirati prije početka liječenja Kisqalijem i tijekom liječenja Kisqalijem. Primjenu Kisqalija treba izbjegavati u bolesnica koje već imaju produljenje QTc intervala ili su pod značajnim rizikom od njegova razvoja. To uključuje bolesnice: sa sindromom dugog QT intervala; s nekontroliranom ili značajnom srčanom bolešću, što uključuje nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu i bradiaritmije; s poremećenim vrijednostima elektrolita. Primjenu Kisqalija uz lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval i/ili snažne CYP3A4 inhibitore potrebno je izbjegavati budući da ona može dovesti do klinički značajnog produljenja QTcF intervala. Ako se liječenje snažnim CYP3A4 inhibitorom ne može izbjeći, dozu treba smanjiti na 400 mg jedanput na dan. Ovisno o opaženom produljenju QT intervala tijekom liječenja, možda će biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti terapiju Kisqalijem. Teške kožne reakcije: Toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljena je uz liječenje Kisqalijem. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na teške kožne reakcije (npr. progresivni rasprostranjeni kožni osip, često s mjehurima ili lezijama sluznica), potrebno je odmah prekinuti liječenje Kisqalijem. Intersticijska plućna bolest (ILD)/pneumonitis: ILD/pneumonitis je prijavljen uz CDK4/6 inhibitore uključujući Kisqali. U 3 klinička ispitivanja faze III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] i MONALEESA-3 [F2301]), ILD (bilo kojeg stupnja 0,3%, uključujući 0,1% stupnja 3) bio je prijavljen u skupini koja je liječena Kisqalijem, dok u skupini koja je primala placebo nije bilo prijavljenih slučajeva. Pneumonitis je prijavljen i u skupini koja je primala Kisqali i skupini koja je primala placebo (bilo koji stupanj 0,4%, bez stupnja 3 ili 4 u obje skupine). Ovisno o težini ILD-a/pneumonitisa, koji mogu biti smrtonosni, možda će biti potrebno liječenje Kisqalijem privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti doziranje kao što je navedeno u SmPC-ju. Bolesnike je potrebno pratiti radi plućnih simptoma koji ukazuju na ILD/pneumonitis, a koji mogu uključivati hipoksiju, kašalj i dispneju, te je prilagodbu doze potrebno provoditi u skladu sa SmPC-jem. Povišenje razine kreatinina u krvi: Ribociklib može uzrokovati povišenje razine kreatinina u krvi kao inhibitor bubrežnog prijenosnika organskih kationa 2 (OCT2) i proteina za ekstruziju više lijekova i toksina 1 (MATE1) koji su uključeni u aktivno izlučivanje kreatinina iz proksimalnih tubula. U slučaju povišenja razine kreatinina u krvi za vrijeme liječenja, preporučuje se daljnja procjena bubrežne funkcije kako bi se isključilo oštećenje funkcije bubrega. CYP3A4 supstrati: Ribociklib je snažan CYP3A4 inhibitor u dozi od 600 mg te umjereni CYP3A4 inhibitor u dozi od 400 mg. Stoga ribociklib može ostvariti interakciju s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do povećanih koncentracija CYP3A4 supstrata u serumu. Preporučuje se oprez u slučaju istodobne primjene s osjetljivim CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom te je potrebno provjeriti SmPC za druge lijekove u pogledu preporuka za istodobnu primjenu s CYP3A4 inhibitorima. Oštećenje funkcije bubrega: Procjenjuje se da preporučena početna doza od 200 mg za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije rezultira otprilike 45% nižom izloženošću u usporedbi sa standardnom početnom dozom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Djelotvornost pri ovoj početnoj dozi nije ispitivana. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti. Žene reproduktivne dobi: Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom liječenja Kisqalijem i najmanje 21 dan nakon uzimanja posljednje doze koriste učinkovitu kontracepciju. Sojin lecitin: Kisqali sadrži sojin lecitin. Bolesnici koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju ne smiju uzimati Kisqali.

Plodnost, trudnoća i dojenje: Potrebno je provjeriti status trudnoće prije početka liječenja Kisqalijem. Žene reproduktivne dobi koje primaju Kisqali moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (npr. dvostruke barijerne metode) tijekom terapije i najmanje 21 dan nakon prestanka liječenja Kisqalijem. Na temelju podataka dobivenih na životinjama, ribociklib može naškoditi fetusu kad se daje trudnici. Kisqali se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Nije poznato je li ribociklib prisutan u majčinu mlijeku. Nema podataka o učincima ribocikliba na dojenčad ili o učincima ribocikliba na laktaciju. Ribociklib i njegovi metaboliti lako prelaze u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Bolesnice koje uzimaju Kisqali ne smiju dojiti najmanje 21 dan nakon uzimanja posljednje doze. Nisu dostupni klinički podaci o učincima ribocikliba na plodnost. Ispitivanja na životinjama ukazuju da ribociklib može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi. **Nuspojave: Vrlo česte nuspojave** ($\geq 1/10$): infekcije¹, neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija, smanjeni apetit, glavobolja, omaglica, dispneja, kašalj, mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, stomatitis, bol u abdomenu², dispepsija, alopecija, osip⁴, pruritus, bol u leđima, umor, periferni edem, astenija, pireksija, odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije⁵. **Česte nuspojave** ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): trombocitopenija, febrilna neutropenija, hipokalcemija, hipokalijemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, pojačano suženje, suhoća oka, sinkopa, disgeuzija, hepatotoksičnost³, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, bol u usnoj šupljini i ždrijelu, povišeni kreatinin u krvi, produljeni QT na elektrokardiogramu. ¹ Infekcije: infekcije mokraćnog sustava, infekcije dišnog sustava, gastroenteritis, sepsa ($< 1\%$). ² Bol u abdomenu: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena. ³ Hepatotoksičnost: hepatocelularno oštećenje, oštećenje jetre uzrokovano lijekom ($< 1\%$), hepatotoksičnost, zatajenje jetre, autoimuni hepatitis (jedan slučaj). ⁴ Osip: osip, makulopapularni osip, pruritički osip. ⁵ Odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije: povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina u krvi. **Način izdavanja:** Na recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet: **Novartis Hrvatska d.o.o.**, tel. +385 1 6274 220 **Broj odobrenja:** EU/1/17/1221/001-012.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Napomena: Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.

Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s onima iz sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/15).

Literatura: **1.** Zanotti G, et al. BMC Cancer. 2017;17(1):393. **2.** Pfizer Oncology. Meaningful goals in the management of aBC. https://www.breastcancervision.com/sites/default/files/section-pdf/aBC_goals-whitepaper_final_with_date.pdf. Published June 2017. Accessed July 16, 2021. **3.** Kalauz S. (2011). Sestrinska profesija u svjetlu bioetičkog pluriperspektivizma, Zagreb: Pergamena, Hrvatska komora medicinskih sestara. **4.** Hortobagyi GN, et al. Ann Oncol. 2018;29(7): 1541-1547. **5.** Hortobagyi GN, et al. Ann Oncol. 2016;375(18):1738-1748. **6.** Tripathy D, et al. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-915. **7.** Im SA, et al. N Engl J Med. 2019;381(4):307-316. **8.** Slamon DJ, et al. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465-2472. **6.** Slamon DJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(6):514-524. **9.** Kisqali, Novartis Europharm Limited, zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka

Svi podaci prikazani u ovom newsletteru, osim ako nije drugačije navedeno, temelje se isključivo na profesionalnom iskustvu autora



Novartis Hrvatska d.o.o.

Radnička cesta 37b

10 000 Zagreb

tel. 01 6274 220

fax. 01 6274 255

novartis.hrvatska@novartis.com

Datum sastavljanja: prosinac 2021.

BC36-NPRIM23/12/2021-HR2112235621

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE