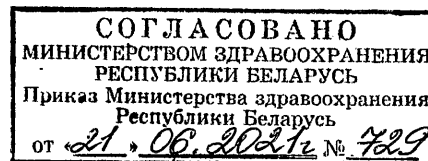


НД РБ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата 94 15 - 2020
КИСКАЛИ®
KISQALI®



МНН: рибоциклиб / ribociclib

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг

Состав:

Одна таблетка содержит

действующее вещество: рибоциклиба сукцинат 254,40 мг (эквивалентно рибоциклибу 200 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кросповидон (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный;

оболочка: белая основная покрывающая смесь, черная основная покрывающая смесь, красная основная покрывающая смесь;

состав «Белая основная покрывающая смесь»: поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид (Е171), тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь;

состав «Черная основная покрывающая смесь»: поливиниловый спирт частично гидролизованный, железа оксид черный (Е 172), тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь;

состав «Красная основная покрывающая смесь»: поливиниловый спирт частично гидролизованный, железа оксид красный (Е 172), тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь.

Описание:

Таблетки круглой формы, без риса, с изогнутой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, с фаской, светлого серо-фиолетового цвета, с гравировкой R1C на одной стороне и NVR на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Ингибитор протеинкиназы.

Код АТХ: L01XE42.

Показания к применению

Препарат Кискали® показан для лечения женщин с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), распространенным или метастатическим раком молочной железы: в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом в качестве начальной эндокринной терапии либо женщин с эндокринной терапией в анамнезе.

При применении у женщин в пре- или перименопаузе, эндокринная терапия должна проводиться в комбинации с агонистом лютеинизирующий гормон-высвобождающего гормона (LHRH).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к рибоциклибу, арахису, сое или любому из компонентов, входящих в состав препарата.

Способ применения и дозировка**94 15 - 2020**

Решение о лечении препаратом Кискали® должен принимать врач, имеющий опыт назначения противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая доза препарата Кискали® для приема внутрь составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 200 мг) 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется клинический эффект либо пока не разовьется неприемлемая токсичность.

Кискали® следует принимать одновременно с летрозолом в дозе 2,5 мг или другим ингибитором ароматазы, либо с фулвестрантом в дозе 500 мг.

Ингибитор ароматазы при комбинированном применении с Кискали® следует принимать внутрь один раз в сутки в течение всего 28-дневного цикла. Для получения дополнительной информации следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы.

При комбинированном применении Кискали® с фулвестрантом последний вводят внутримышечно в 1, 15 и 29 день терапии, а затем один раз в месяц. Для получения дополнительной информации следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта.

При применении Кискали® у женщин в пре- или перименопаузе терапия должна включать сопутствующее назначение агониста лютеинизирующий гормон-высвобождающего гормона (LHRH) в соответствии с локальными клиническими стандартами.

Препарат Кискали® может приниматься как одновременно с приемом пищи, так и независимо от него. Необходимо принимать назначенные дозы Кискали® ежедневно, в одно и то же время, предпочтительно утром. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Кискали® или при пропуске очередного приема, не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время.

Коррекция дозы

Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата Кискали®. Указания по снижению (при необходимости) рекомендуемой дозы при НЛР перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Указания по изменению рекомендуемой дозы

	Препарат Кискали®	
	Доза	Количество таблеток
Начальная доза	600 мг/сут	Таблетки 200 мг × 3
Первое снижение дозы	400 мг/сут	Таблетки 200 мг × 2
Второе снижение дозы	200 мг/сут*	Таблетки 200 мг × 1

*Если требуется дальнейшее снижение дозы ниже 200 мг/сут, следует отменить препарат

В таблицах 2, 3, 4 и 5 представлены рекомендации по временной отмене приема, снижению дозы или полной отмене препарата Кискали® для коррекции отдельных НЛР. Принимая решение в соответствии с клинической ситуацией, лечащий врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента с учетом оценки соотношения пользы/риска в каждом индивидуальном случае.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Перед началом лечения препаратом Кискали® необходимо провести общий анализ крови (ОАК). После начала лечения ОАК следует контролировать каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.

Таблица 2 Изменение дозы и применение при нейтропении

	1 или 2 степень* (АЧН 1000/мм ³ – ≤ НГН)	3 степень* (АЧН 500 – <1000/мм ³)	Фебрильная нейтропения** 3 степени*	4 степень* (АЧН <500/мм ³)
Нейтропения	Коррекция дозы не требуется	Временная отмена до восстановления до ≤2-й степени. Возобновление приема Кискали® в той же дозе. Если токсичность вновь усилилась до 3-й степени, прервать прием Кискали® вплоть до восстановления до ≤2-й степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной на 1 уровень.	Временная отмена до восстановления до ≤2-й степени. Возобновление приема Кискали® в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления до ≤2-й степени. Возобновление приема Кискали® в дозе, уменьшенной до следующего уровня.
<p>* Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ (Общая терминология критериев для нежелательных явлений). ** Нейтропения 3-й степени с единственным эпизодом лихорадки > 38,3°C (или выше 38°C в течение более часа и/или одновременно с инфекцией). АЧН = абсолютное число нейтрофилов; НГН = нижняя граница нормы.</p>				

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9415 - 2020

Перед началом лечения препаратом Кискали® необходимо провести функциональные тесты печени (ФТП). После начала лечения препаратом Кискали® следует контролировать результаты ФТП каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям. При наличии патологических явлений ≥ 2 -й степени тяжести рекомендуется более частый контроль

Таблица 3 Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности

Повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем** без увеличения концентрации общего билирубина выше 2 × верхняя граница нормы (ВГН)	1 степень* (>ВГН – 3 × ВГН)	2 степень* (>3 до 5 × ВГН)	3 степень* (>5 до 20 × ВГН)	4 степень* (>20 × ВГН)
	Коррекция дозы не требуется	Исходно <2 степень: Временная отмена до уменьшения \leq исходной степени, затем возобновление приема в той же дозе. При повторном развитии токсичности 2 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Исходно – 2 степень: Не прерывать прием препарата.	Временная отмена препарата до уменьшения до \leq исходной степени, затем возобновление приема в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При повторном развитии токсичности 3 степени, прием следует отменить.	Отмена препарата
Сочетанное повышение активности АСТ и/или АЛТ вместе с увеличением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза	Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3 × ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2 × ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени.			
* Градация степени токсичности согласно СТАЕ 4.03 версии СТАЕ (Общая терминология критериев для нежелательных явлений). ** Исходный уровень = до начала лечения. ВГН = верхняя граница нормы.				

Перед началом лечения препаратом Кискали® необходимо сделать ЭКГ. После начала лечения повторную ЭКГ следует проводить приблизительно на 14-й день первого цикла и в начале второго цикла, далее — по клиническим показаниям. В случае удлинения интервала QTcF во время лечения рекомендуется более частый контроль ЭКГ.

Таблица 4 Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT

На ЭКГ QTcF >480 мсек	1. Временная отмена препарата Кискали®. 2. Если удлинение интервала QTcF уменьшилось до <481 мс, следует возобновить лечение в дозе, уменьшенной до следующего уровня. 3. Если интервал QTcF вновь увеличился до >481 мс, следует временно отменить прием препарата до уменьшения QTcF до <481 мс; затем следует возобновить прием Кискали® в дозе, уменьшенной до следующего уровня.
На ЭКГ QTcF >500 мсек	Если интервал QTcF превышает 500 мсек, следует временно отменить препарат Кискали® до уменьшения интервала QTcF <481 мсек, затем следует

	<p>возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если продолжительность интервала QTcF превышает 500 мсек или наблюдается удлинение более чем на 60 мсек по сравнению с исходной величиной в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомами/признаками развития аритмии тяжелой степени, следует окончательно отменить препарат Кискали®.</p>
--	--

Таблица 5 Изменение дозы и применение при интерстициальной болезни лёгких/пневмоните

	1 степень* (бессимптомная)	2 степень* (симптоматическая)	3 или 4 степень* (тяжёлая)
Интерстициальная болезнь лёгких /пневмонит	Коррекция дозы не требуется. Необходима соответствующая медикаментозная терапия и мониторинг в соответствии с клиническими показаниями.	Временно прекратить прием препарата Кискали® до восстановления до ≤ 1 степени, затем, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня**.	Отмена препарата.

*Классификация в соответствии с СТСАЕ (Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений) версия 4.03

**При принятии решения о возобновлении приема Кискали®, должна быть проведена индивидуальная оценка соотношения польза-риск

Таблица 6 Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности*

Другие проявления токсичности	1 или 2 степень**	3 степень**	4 степень**
	Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями.	Временно прекратить прием препарата Кискали® до восстановления до ≤ 1 степени, затем возобновить прием в той же дозе. Если вновь развивается токсичность 3 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Отмена препарата.

*за исключением нейтропении, гепатотоксичности, удлинения интервала QT и интерстициальной болезни лёгких / пневмонита.

**градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии (СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений.)

При комбинированном применении Кискали® с ингибитором ароматазы, фулвестрантом или агонистом лютеинизирующий гормон-высвобождающего гормона (LHRH), следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению на данные препараты, для коррекции дозы и ознакомления с информацией по безопасности.

Коррекция дозы препарата Кискали® при использовании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

9415 - 2020

Следует избегать одновременного применения препарата Кискали® с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4, необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии в сочетании с менее мощными ингибиторами изофермента СYP3A4. При необходимости одновременного с рибоциклибом применения сильного ингибитора СYP3A4, дозу препарата Кискали® следует уменьшить до 400 мг один раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий»). Пациентам, которым уменьшили дозу рибоциклиба до 400 мг один раз в сутки, но при этом невозможно избежать одновременного использования Кискали® с сильными ингибиторами СYP3A4, доза должна быть снижена до 200 мг.

Пациентам, которым уменьшили дозу рибоциклиба до 200 мг один раз в сутки, но при этом невозможно избежать одновременного использования Кискали® с сильными ингибиторами СYP3A4, лечение препаратом Кискали® следует прервать.

Вследствие индивидуальной вариабельности, рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов, поэтому рекомендуется тщательный контроль признаков токсичности. При отмене сильного ингибитора СYP3A4 после интервала, соответствующего не менее 5 периодам полувыведения ингибитора СYP3A4, доза препарата Кискали® должна быть изменена до дозы, применявшейся до введения ингибитора СYP3A4. (см. разделы «Меры предосторожности», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий», «Фармакокинетика»).

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести, не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Рекомендованная стартовая доза для пациентов с тяжелым нарушением функции почек составляет 400 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Следует с осторожностью использовать препарат у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и тщательно контролировать признаки токсичности.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью соответственно), могут отмечаться повышенные уровни рибоциклиба (менее чем в 2 раза) и рекомендованная начальная доза составляет 400 мг в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата Кискали® у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше, не установлены. Данные отсутствуют.

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Способ применения

Кискали® следует принимать внутрь один раз в сутки с пищей или без пищи. Таблетки препарата следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая их перед проглатыванием. Не следует принимать внутрь таблетки, которые разломаны, имеют трещины или иные повреждения.

94 15 - 2020

Побочное действие*Резюме профиля безопасности*

Наиболее распространенными НЯ и НЯ 3/4-й степени тяжести о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и $\geq 2\%$ соответственно, где частота развития НЯ в группе приема препарата Кискали® в любой комбинации, превышала частоту развития НЯ в группе приема плацебо в любой комбинации, были соответственно: инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, усталость, диарея, рвота, запор, алоpecia, сыпь и инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота.

Уменьшение дозы из-за нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат Кискали® в клинических исследованиях фазы III, независимо от комбинации. Об окончательном прекращении лечения, обусловленном нежелательными явлениями, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат Кискали® в клинических исследованиях фазы III, независимо от комбинации.

В целом, оценка безопасности препарата Кискали® основана на данных о применении у 1065 пациентов, получавших Кискали® в комбинации с эндокринной терапией (582 в комбинации с ингибитором ароматазы, 483 в комбинации с фулвестрантом) в рамках двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований фазы III (MONALEESA-2, MONALEESA-7 и MONALEESA-3) с участием пациентов с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы. Дополнительные нежелательные явления были получены в пострегистрационный период.

Медиана продолжительности экспозиции Кискали® в клинических исследованиях фазы III составила 21,7 месяцев (61,7 % пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев).

Нежелательные явления, полученные в результате клинических исследований фазы III, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В каждой группе по частоте, нежелательные явления представлены в порядке снижения тяжести. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100 - <1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000 - <1/100$), *редко* ($\geq 1/10000 - <1/1000$), *очень редко* ($<1/10000$) и *неизвестно* (невозможно установить на основании имеющихся данных).

Нежелательные явления	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекции ¹	Очень часто
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем	
Нейтропения, лейкопения, анемия, лимфопения	Очень часто
Тромбоцитопения, фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Пониженный аппетит	Очень часто
Гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль, головокружение	Очень часто
Вертиго	Часто
Нарушения со стороны органов зрения	
Усиленное слезоотделение, сухость глаз	Часто
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	
Обморок	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель, диспноэ	Очень часто

9415 - 2020

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, абдоминальные боли ² , диспепсия	Очень часто
Дисгевзия	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность ³	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция, сыпь ⁴ , зуд	Очень часто
Эритема, сухость кожи, витилиго	Часто
Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)*	Не известно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Боль в спине	Очень часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка	Очень часто
Сухость во рту, боль в ротоглотке	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонения функциональных тестов печени ⁵	Очень часто
Повышение содержания креатинина в крови, удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто
¹ Инфекции: мочевыводящей системы, дыхательных путей, гастроэнтерит, сепсис (<1%). ² Абдоминальные боли: боль в области живота, боль в верхнем отделе живота. ³ Гепатотоксичность: гепатоцеллюлярные повреждения, лекарственные поражения печени (<1%), гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единичный случай). ⁴ Сыпь: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь ⁵ Отклонения функциональных тестов печени: повышение АЛТ, повышение АСТ, повышения билирубина в крови. *Нежелательные явления, выявленные в пострегистрационный период. Получены из спонтанных сообщений, для которых не всегда возможно надежно установить частоту или причинно-следственную связь с воздействием лекарственного средства.	

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Нейтропения была самой частой регистрируемой нежелательной лекарственной реакцией (73,7 %). У 58,6 % пациентов, получавших Кискали® в комбинации в ходе исследований фазы III, отмечалось уменьшение количества нейтрофилов (на основании данных лабораторных исследований) 3-й или 4-й степени тяжести.

У пациентов с нейтропенией 2-й, 3-й и 4-й степени тяжести среднее время до начала заболевания составило 16 дней. Медианное время до устранения нежелательных реакций ≥ 3 -й степени тяжести (до нормализации или до тех пор, пока степень тяжести не стала <3-й) составило 12 дней в группах приема Кискали® в комбинации после временного прекращения и/или уменьшения дозы и/или отмены приема препарата. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована приблизительно у 1,4 % пациентов, получавших Кискали® в ходе исследований фазы III. В случае возникновения лихорадки пациенты должны немедленно сообщить об этом.

В зависимости от тяжести нейтропении ее коррекция проводилась с помощью контроля лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8 %) (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»).

Гепатобилиарная токсичность

В клиническом исследовании фазы III, проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группе приема Кискали® в комбинации по сравнению с пациентами из группы приема плацебо в комбинации (23,2 % и 16,5 % соответственно), при этом о нежелательных явлениях 3/4-й степени чаще сообщалось у пациентов, получавших Кискали® в комбинации (11,4 % и 5,4 % соответственно). Наблюдалось повышение уровня

трансаминаз. Повышение АЛТ (9,7 и 1,5 %) и АСТ (6,7 и 2,1 %) 3-й или 4-й степени было зарегистрировано в группах приема Кискали® и плацебо, соответственно. У 6 пациентов (4 пациентов в исследовании A2301 [MONALEESA-2], у которых уровень АЛТ или АСТ нормализовался в течение 154 дней, и 2 пациентов в исследовании F2301 [MONALEESA-3], у которых уровень АЛТ или АСТ нормализовался в течение 121 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата Кискали®) отмечались одновременное повышение АЛТ или АСТ, в три раза превышающее верхнюю границу нормы, и общий уровень билирубина, в два раза превышающий верхнюю границу нормы, при нормальном уровне щелочной фосфатазы и отсутствии холестаза. В исследовании E2301 (MONALEESA-7) таких случаев зарегистрировано не было.

Сообщалось о временном прекращении приема препарата и/или коррекции дозы в связи с развитием гепатобилиарной токсичности у 10,4 % пациентов из группы приема Кискали® в комбинации, преимущественно в связи с повышением АЛТ (6,9 %) и/или АСТ (6,1 %). Досрочное прекращение лечения в группе приема Кискали® в комбинации, обусловленное нарушениями функциональных тестов печени и гепатотоксичностью, отмечалось в 2,3 % и 0,4 % случаев соответственно (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»).

В ходе клинических исследований фазы III у 83,2 % пациентов (89/107) отмечалось повышение АЛТ и АСТ 3-й или 4-й степени тяжести в течение первых 6 месяцев лечения. У пациентов с повышением АЛТ/АСТ 3-й или 4-й степени тяжести медианное время до начала заболевания в группах приема Кискали® в комбинации составило 85 дней. Медианное время до устранения нежелательных реакций (до нормализации или до тех пор, пока степень тяжести не стала <2-й) составило 22 дня в группах приема Кискали® в комбинации.

Удлинение интервала QT

В исследовании E2301 (MONALEESA-7) наблюдаемое среднее увеличение интервала QTcF от исходного уровня было приблизительно на 10 мс больше в подгруппе приема тамоксифена плюс плацебо по сравнению с подгруппой приема NSAИ плюс плацебо. Это дает основание предполагать, что сам тамоксифен оказывал пролонгирующее действие на QTcF, которое могло стать причиной получения тех значений QTcF, которые наблюдались в группе приема Кискали® плюс тамоксифен. В группе плацебо увеличение интервала QTcF на >60 мс от исходного уровня было отмечено у 6/90 (6,7 %) пациентов, принимавших тамоксифен, а у пациентов, принимавших NSAИ, такого не отмечалось (см. раздел «Фармакокинетика»). Увеличение интервала QTcF на >60 мс от исходного уровня наблюдалось у 14/87 (16,1 %) пациентов, принимавших Кискали® плюс тамоксифен, и у 18/245 (7,3 %) пациентов, принимавших Кискали® плюс NSAИ. Препарат Кискали® не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. раздел «Фармакодинамика»).

В клинических исследованиях фазы III у 8,4 % пациентов группы Кискали® плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант и у 3,2 % пациентов группы плацебо плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в том числе пролонгированный интервал QT на ЭКГ и синкопе (обморок)).

Обзор данных ЭКГ показал, что у 14 пациентов (1,3 %) значение QTcF составило >500 мс от исходного уровня, а у 59 пациентов (5,6 %) повышение интервала QTcF составило >60 мс от исходного уровня. О развитии желудочковой тахикардии типа «спируэт» не сообщалось. Временная отмена/коррекция дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморока) были зарегистрированы у 2,3 % пациентов, получавших лечение препаратом Кискали® плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант.

Анализ данных ЭКГ показал, что у 52 пациентов (4,9 %) и 11 пациентов (1,4 %) наблюдалось не менее одного случая QTcF >480 мс в группе, получавшей Кискали® плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант и в группе плацебо плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант, соответственно. У пациентов с длительностью интервала QTcF >480 мс медиана времени до

его увеличения составила 15 дней, независимо от комбинации. Эти изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы (см. разделы «Способ применения и дозировка», «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Сообщения о подозрении на возникновение нежелательных реакций

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжать контролировать соотношение пользы/риска лекарственного препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о подозрении на любую нежелательную реакцию, используя национальные системы сбора информации.

При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 3600365 или по электронной почте на адрес drugsafety.cis@novartis.com.

Передозировка

Имеются ограниченные данные по случаям передозировки препарата Кискали®. В случае передозировки могут возникнуть такие симптомы, как тошнота и рвота. Кроме того, могут развиваться гематологическая токсичность (например, нейтропения, тромбоцитопения) и возможное удлинение интервала QTc. Во всех случаях передозировки при необходимости следует проводить общую симптоматическую и поддерживающую терапию.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Влияние на репродуктивную функцию.

Женщины детородного возраста/контрацепция для женщин

До начала лечения препаратом Кискали® пациенткам следует убедиться в том, что они не беременны.

Женщины детородного возраста во время применения Кискали®, а также не менее 21 дня после прекращения лечения препаратом Кискали®, должны использовать эффективные методы контрацепции (например, средства двойной барьерной контрацепции).

Беременность

Отсутствуют достаточные и строго контролируемые исследования среди беременных женщин. На основании данных исследований на животных, препарат Кискали® может вызывать повреждения плода при применении у беременных женщин. Не рекомендуется применять препарат Кискали® во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию.

Грудное вскармливание

Не установлено, присутствует ли рибоциклиб в материнском молоке. Данные о воздействии рибоциклиба на младенца, находящегося на грудном вскармливании, или на процесс выработки молока отсутствуют. Рибоциклиб и его метаболиты легко проникали в молоко лактирующих крыс. Пациентки, принимающие препарат Кискали®, не должны кормить грудью в течение как минимум 21 дня после приема последней дозы.

Фертильность

Клинические данные о влиянии рибоциклиба на репродуктивную функцию отсутствуют. На основании данных исследований на животных рибоциклиб может приводить к нарушению репродуктивной функции у самцов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

Рибоциклиб, в первую очередь, метаболизируется ферментом CYP3A4. Так, лекарственные препараты, которые могут повлиять на активность фермента CYP3A4, могут изменить фармакокинетику рибоциклиба. У здоровых добровольцев одновременное применение сильного индуктора CYP3A4 ритонавира (100 мг в сутки в течение 14 дней) с рибоциклибом (400 мг в сутки) приводило к увеличению AUC_{inf} и C_{max} рибоциклиба в 3,2 и 1,7 раза соответственно по сравнению с применением рибоциклиба (400 мг) в монотерапии. C_{max} и AUC_{last} LEQ803 (основного метаболита рибоциклиба, составляющего менее 10 % экспозиции исходного вещества) уменьшались на 96 % и 98 % соответственно.

Следует избегать одновременного использования сильных ингибиторов CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) следующие препараты: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол (см. раздел «Меры предосторожности»). Необходимо рассмотреть возможность одновременного применения альтернативных лекарственных средств с менее выраженной способностью ингибировать CYP3A4 и контролировать у пациентов нежелательные реакции, связанные с рибоциклибом (см. разделы «Способ применения и дозировка», «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Если одновременного приема препарата Кискали® с сильным ингибитором CYP3A4 избежать невозможно, то следует уменьшить дозу Кискали® согласно разделу «Способ применения и дозировка». Однако клинических данных по коррекции этой дозы не имеется. Из-за межиндивидуальной вариабельности, рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов, поэтому рекомендуется тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом рибоциклиба. При проявлениях, связанных с токсичностью рибоциклиба, дозу следует изменить или временно отменить лечение до разрешения токсичности (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»).

При отмене сильного ингибитора CYP3A4, после интервала, соответствующего не менее 5 периодам полувыведения ингибитора CYP3A4 (см. инструкцию по медицинскому применению на рассматриваемый ингибитор CYP3A4), доза препарата Кискали® должна быть изменена до дозы, применявшейся до введения ингибитора CYP3A4.

Моделирование фармакокинетики с использованием физиологически обоснованных моделей позволило предположить, что при приеме рибоциклиба в дозе 600 мг умеренный ингибитор CYP3A4 (эритромицин) может увеличивать C_{max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. У пациентов, дозу рибоциклиба для которых уменьшили до 400 мг один раз в сутки, отмечалось увеличение C_{max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба в 1,4 и 2,1 раза соответственно. При приеме 200 мг препарата один раз в сутки увеличение составило 1,7 и 2,8 раза соответственно. При начале лечения легкими или умеренными ингибиторами CYP3A4 коррекции дозы рибоциклиба не требуется. При этом рекомендуется контролировать НЯ, развитие которых связывают с приемом рибоциклиба.

Пациентов следует предупредить о необходимости избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока, так как данные продукты являются ингибиторами изоферментов CYP3A4 и способны увеличивать экспозицию рибоциклиба.

Лекарственные средства, которые могут понижать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

У здоровых добровольцев одновременное применение сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг в день в течение 14 дней) с рибоциклином (600 мг в день) приводило к снижению AUC_{inf} и C_{max} рибоциклиба на 89 % и 81 % соответственно по сравнению

с применением рибоциклиба (600 мг) в монотерапии. C_{\max} LEQ803 увеличился в 1,7 раза, а AUC_{inf} уменьшился на 27 % соответственно. Одновременное применение препарата с сильными индукторами CYP3A4 может привести к снижению экспозиции и, как следствие, к риску недостаточной эффективности. Следует избегать одновременного приема сильных индукторов CYP3A4, включая фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (*Hypericum perforatum*), но не ограничиваясь этим. Следует рассмотреть возможность применения альтернативного сопутствующего лечения с минимальным ингибирующим действием на CYP3A4 или с отсутствием такого действия.

Воздействие умеренного ингибитора CYP3A4 на экспозицию рибоциклиба не изучалось. Моделирование фармакокинетики с использованием физиологически обоснованных моделей позволяет предположить, что назначение умеренного ингибитора CYP3A4 (эфафиренц) может привести к уменьшению C_{\max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба на 51 % и 70 % соответственно. Одновременное применение препарата с умеренными индукторами CYP3A4 может привести к снижению экспозиции и, как следствие, к риску недостаточной эффективности, особенно у пациентов, получавших рибоциклиб в дозе 400 мг или 200 мг один раз в сутки.

Лекарственные средства, концентрацию в плазме крови которых может изменять рибоциклиб

Рибоциклиб, являющийся умеренным или сильным ингибитором CYP3A4, может взаимодействовать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, что может привести к повышенным уровням одновременно принимаемого лекарственного препарата в сыворотке крови.

При одновременном применении мидазолама (субстрат CYP3A4) с многократными дозами препарата Кискали® (400 мг) у здоровых добровольцев экспозиция мидазолама увеличивается на 280 % (в 3,80 раза), по сравнению с приемом только одного мидазолама. Моделирование фармакокинетики с использованием физиологически обоснованных моделей позволяет предположить, что назначение препарата Кискали® в клинически значимой дозе 600 мг, как ожидается, увеличит AUC мидазолама в 5,2 раза. Так, при одновременном применении рибоциклиба с другими лекарственными препаратами, следует изучить рекомендации по одновременному применению данного лекарственного препарата с ингибиторами CYP3A4, представленные в инструкции по медицинскому применению.

Рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата Кискали® и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (см. раздел «Меры предосторожности»). Может потребоваться уменьшение дозы чувствительного субстрата CYP3A4 с узким терапевтическим индексом, включая алфентанил, циклоспорин, эверолимус, фентанил, сиролимус и такролимус, так как рибоциклиб обладает способностью увеличивать их экспозицию, но не ограничиваясь ими.

Следует избегать одновременного применения рибоциклиба в дозе 600 мг со следующими субстратами CYP3A4: алфузозин, амиодарон, цизаприд, пимозид, хинидин, эрготамин, дигидроэрготамин, кветиапин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам и триазолам.

Одновременное применение кофеина (субстрат CYP1A2) с многократными дозами препарата Кискали® (400 мг) приводит к увеличению AUC кофеина на 20 % (в 1,20 раза) у здоровых добровольцев по сравнению с приемом только одного кофеина. В клинически значимой дозе 600 мг, моделирование с использованием РВРК-моделей позволило предсказать лишь слабое ингибирующее влияние рибоциклиба на субстраты CYP1A2 (увеличение AUC менее чем в 2 раза).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

94 15 - 2020

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб обладает низким потенциалом ингибирования активности лекарственных транспортеров Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять мониторинг признаков токсичности при одновременном применении препарата с чувствительными субстратами данных транспортеров с узким терапевтическим индексом, включая дигоксин, питавастатин, правастатин, розувастатин и метформин.

Пищевые взаимодействия

Препарат Кискали® может приниматься как одновременно, так и независимо от приема пищи (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»).

Лекарственные препараты, повышающие pH желудочного сока

Рибоциклиб характеризуется высокой растворимостью при pH 4,5 или ниже и в биологической среде (при pH 5,0 и 6,5). Одновременное применение препарата Кискали® с лекарственными средствами, повышающими pH желудка, не оценивалось в клинических исследованиях. Однако, ни при популяционном фармакокинетическом анализе, ни при некомпартментных фармакокинетических анализах, усиленного всасывания рибоциклиба не наблюдалось.

Лекарственные взаимодействия рибоциклиба и летрозола

В ходе клинического исследования на пациентах с раком молочной железы и популяционного фармакокинетического анализа не выявлено лекарственного взаимодействия между рибоциклибом и летрозолом при их одновременном применении.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и анастрозолом

Данные клинического исследования пациентов с раком молочной железы показали отсутствие клинически значимого лекарственного взаимодействия между рибоциклибом и анастрозолом при их одновременном применении.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и фулвестрантом

Данные клинического исследования пациентов с раком молочной железы показали отсутствие клинически значимого влияния фулвестранта на воздействие рибоциклиба при их одновременном применении.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и тамоксифеном

Данные клинического исследования пациентов с раком молочной железы показали, что воздействие тамоксифена увеличивалось приблизительно в 2 раза при одновременном применении рибоциклиба с тамоксифеном.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и оральными контрацептивами

Исследований лекарственного взаимодействия между рибоциклибом и оральными контрацептивами не проводилось (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Влияние на репродуктивную функцию»).

Прогнозируемое взаимодействие

Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, которые способны удлинять интервал QT.

Следует избегать одновременного применения Кискали® с лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT, такими, как антиаритмические средства (включая, без ограничения нижеперечисленным, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид,

9415 - 2020

хинидин и соталол), и другими лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT (включая, без ограничения нижеперечисленным, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон в/в) (см. раздел «Меры предосторожности»). Препарат Кискали® также не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. разделы «Показания к применению», «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Меры предосторожности

Критическое заболевание внутренних органов

Эффективность и безопасность применения рибоциклиба у пациентов с критическим заболеванием внутренних органов не изучались.

Нейтропения

С учетом степени тяжести нейтропении может потребоваться временная отмена приема препарата Кискали®, уменьшение дозы или полная отмена препарата, как описано в таблице 2 (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Побочное действие»).

Гепатобилиарная токсичность

Перед началом лечения препаратом Кискали® необходимо провести функциональные тесты печени (ФТП). После начала лечения проводится контроль результатов ФТП (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Побочное действие»).

С учетом повышения трансаминаз может потребоваться временная отмена приема препарата Кискали®, уменьшение дозы или полная отмена препарата, как описано в таблице 3 (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Побочное действие»). Рекомендации для пациентов с исходным повышением АСТ/АЛТ > 3-й степени не установлены.

Удлинение интервала QT

В исследовании E2301 (MONALEESA-7) увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня наблюдалось у 14/87 (16,1 %) пациентов, принимавших Кискали® плюс тамоксифен, и у 18/245 (7,3 %) пациентов, принимавших Кискали® плюс нестероидный ингибитор ароматазы (NSAI). Препарат Кискали® не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»).

До начала лечения необходимо сделать ЭКГ. Лечение препаратом Кискали® следует начинать только у пациентов со значениями QTcF менее 450 мс. Повторное ЭКГ-исследование требуется проводить приблизительно на 14-й день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Побочное действие»).

Следует проводить соответствующий мониторинг содержания электролитов (включая калий, кальций, фосфаты и магний) в сыворотке до начала лечения, в начале первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. До начала лечения препаратом Кискали®, а также во время лечения необходимо провести коррекцию любых отклонений.

Следует избегать применения препарата Кискали® у пациентов с наличием или значительным риском пролонгирования интервала QTc. Сюда относятся пациенты с:

- синдромом пролонгированного интервала QT;
- неконтролируемым или клинически значимым заболеванием сердца, в том числе инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией и брадиаритмией;
- изменением содержания электролитов.

9415 - 2020

Следует избегать применения препарата Кискали® с лекарственными средствами, которые способны пролонгировать интервал QTс и/или являются сильными ингибиторами CYP3A4, так как это может привести к клинически значимому пролонгированию интервала QTсF (см. разделы «Способ применения и дозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»). Если нельзя отменить прием сильных ингибиторов CYP3A4, необходимо уменьшить дозу до 400 мг один раз в сутки (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий»).

Если наблюдается пролонгирование интервала QT, может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Кискали®, как описано в таблице 4 (см. разделы «Способ применения и дозировка», «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Тяжелые кожные реакции

При приеме препарата Кискали®, сообщалось о возникновении токсического эпидермального некролиза. В случае, если появляются признаки и симптомы, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях (например, прогрессирующая, широко распространенная кожная сыпь, часто с волдырями или поражениями слизистой оболочки), прием Кискали® следует немедленно прекратить.

Интерстициальная болезнь легких / пневмонит

Сообщалось об интерстициальной болезни лёгких / пневмоните при применении ингибиторов CDK4/6, включая Кискали®. В трёх клинических исследованиях фазы III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] и MONALEESA-3 [F2301]) сообщалось о случаях интерстициальной болезни лёгких (всех степеней - 0,3%, включая 0,1% 3-ей степени) в группе Кискали® и об отсутствии случаев в группе плацебо. О пневмоните сообщалось как в группе Кискали®, так и в группе плацебо (всех степеней - 0,4%, 3-я и 4-я степени отсутствовали во всех группах лечения).

В зависимости от степени тяжести интерстициальной болезни лёгких / пневмонита, которые могут привести к летальному исходу, возможно временное прекращение приёма, уменьшение или отмена дозы Кискали®, как описано в таблице 5 (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Необходимо отслеживать появление лёгочных симптомов у пациентов, указывающих на интерстициальную болезнь лёгких / пневмонит, которые могут включать гипоксию, кашель и одышку. Коррекцию дозы следует проводить в соответствии с таблицей 5 (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Субстраты CYP3A4

Рибоциклиб является сильным ингибитором CYP3A4 при приеме препарата в дозе 600 мг и умеренным ингибитором CYP3A4 при приеме 400 мг. Так, рибоциклиб может взаимодействовать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются CYP3A4, что может привести к повышенным уровням субстратов CYP3A4 в сыворотке (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий»). Рекомендуется с осторожностью применять препарат одновременно с чувствительными субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом. Рекомендации по одновременному применению препарата с ингибиторами CYP3A4 смотрите в инструкции по медицинскому применению.

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста во время приема препарата Кискали® и не менее 21 дня после приема последней дозы следует рекомендовать использовать эффективные методы

9415 - 2020

контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Влияние на репродуктивную функцию»).

Соевый лецитин

Кискали® содержит соевый лецитин. Пациенты с повышенной чувствительностью к арахису или сое не должны принимать препарат Кискали® (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами.

Препарат Кискали® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами, в случае возникновения повышенной утомляемости, головокружения или вертиго во время применения препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Рибоциклиб — селективный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6, обеспечивающий их 50 % ингибирование (IC₅₀) при значениях концентрации 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 г/мл), соответственно, по данным биохимических анализов. Эти киназы активизируются в условиях связывания с D-циклинами и играют основную роль в сигнальных путях, которые приводят к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла вследствие фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

In vitro рибоциклиб уменьшал фосфорилирование pRb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1 и уменьшению клеточной пролиферации в клеточных линиях рака молочной железы. *In vivo* монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, это коррелировало с ингибированием фосфорилирования pRb. В исследованиях *in vivo* с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом положительного по рецептору эстрогенов рака молочной железы комбинации рибоциклиба и антиэстрогенов (например, летрозолола) приводили к значительному ингибированию роста опухоли с устойчивой регрессией опухоли и задержкой повторного роста опухоли после прекращения приема по сравнению с каждым препаратом в отдельности. Кроме того, противоопухолевую активность *in vivo* для рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом оценивали у мышей с иммунодефицитом и ксенотрансплантатами рака молочной железы человека ZR751 ER+, и комбинация с фулвестрантом приводила к полному ингибированию роста опухоли.

На примере клеточных линий рака молочной железы с известным статусом ER рибоциклиб продемонстрировал большую эффективность при раке молочной железы ER+, нежели при ER-. В доклинических моделях, испытанных до настоящего времени, для проявления действия рибоциклиба требовался неизменный pRb.

Электрофизиология сердца

Для оценки влияния рибоциклиба на интервал QTc у пациентов с распространенным раком были отобраны серийные тройные ЭКГ, проведенные после однократной дозы при достижении равновесного состояния. Анализ взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики проводили в общей сложности у 997 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в диапазоне доз от 50 до 1200 мг. Этот анализ позволил предположить, что рибоциклиб вызывал зависимое от концентрации увеличение интервала QTc. Рассчитанное среднее изменение QTcF от исходного уровня для Кискали® 600 мг в комбинации с NSAИ

или фулвестрантом составило 22,0 мс (90 % ДИ: 20,56; 23,44) и 23,7 мс (90 % ДИ: 22,31; 25,08), соответственно, при среднегеометрическом значении C_{max} в равновесном состоянии, по сравнению с 34,7 мс (90 % ДИ: 31,64; 37,78) в комбинации с тамоксифеном (см. раздел «Меры предосторожности»).

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры рибоциклиба были изучены у пациентов с распространенным раком после приема внутрь суточных доз от 50 мг до 1200 мг. Здоровые добровольцы получали перорально однократные дозы в диапазоне от 400 мг до 600 мг или повторные дозы 400 мг ежедневно (8 дней).

Абсорбция

Абсолютная биодоступность рибоциклиба неизвестна.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема внутрь рибоциклиба составило 1–4 часа. Наблюдалось небольшое сверхпропорциональное увеличение экспозиции (C_{max} и AUC) рибоциклиба в изучаемом диапазоне доз (от 50 мг до 1200 мг). После повторного приема один раз в сутки равновесное состояние обычно достигалось через 8 дней, рибоциклиб аккумулировался со средним геометрическим отношением, составляющим 2,51 (диапазон: от 0,97 до 6,40).

Влияние пищи

По сравнению с приемом натощак, прием внутрь рибоциклиба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в однократной дозе 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира не оказывает влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба.

Распределение

Связывание рибоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло приблизительно 70% и не зависело от концентрации (от 10 нг/мл до 10 000 нг/мл). Рибоциклиб равномерно распределялся между эритроцитами и плазмой крови со средним отношением кровь/плазма *in vivo* 1,04. По данным анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) составлял 1090 л.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что у человека рибоциклиб подвергается экстенсивному метаболизму в печени главным образом при участии изофермента CYP3A4. После приема рибоциклиба внутрь в однократной дозе 600 мг [^{14}C] у человека пути первичного метаболизма рибоциклиба включали окисление (деалкилирование, C и/или N-оксигенацию, окисление (-2H)) и их комбинации. Первичные метаболиты рибоциклиба подвергались конъюгации путем N-ацетилирования, сульфатирования, связывания с цистеином, гликозилирования и глюкуронизации. Рибоциклиб был основным фармакологически активным соединением, присутствующим в плазме крови. Основные циркулирующие метаболиты включали: метаболит M13 (C1284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилирование) и M1 (вторичная глюкуронизация). Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена неизмененным веществом, при этом циркулирующие метаболиты не имели существенного значения.

Рибоциклиб подвергался экстенсивному метаболизму, количество неизмененного вещества составляло 17,3% и 12,1% в кале и моче соответственно. Метаболит LEQ803 в значительном количестве определялся в кале, его количество составляло 13,9% и 3,74% принятой дозы в кале и моче соответственно. Другие метаболиты определялись и в кале, и в моче в небольших количествах ($\leq 2,78\%$ принятой дозы).

9415 - 2020

Выведение

В равновесном состоянии при применении дозы 600 мг у пациентов с распространенным раком геометрическое среднее значение эффективного периода полувыведения из плазмы крови (на основании соотношения аккумуляции) составляло 32,0 часа (63% CV) и геометрическое среднее значение кажущегося клиренса (CL/F) при приеме внутрь составляло 25,5 л/ч (66% CV). Геометрическое среднее значение кажущегося конечного периода полувыведения рибоциклиба из плазмы крови ($T_{1/2}$) находится в пределах от 29,7 до 54,7 часов и геометрическое среднее значение CL/F рибоциклиба в диапазоне от 39,9 до 77,5 л/ч при дозе 600 мг во всех исследованиях у здоровых добровольцев.

Рибоциклиб выводится главным образом через кишечник и в небольшой степени почками. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после приема однократной дозы [14 C] рибоциклиба, 91,7% общей введенной радиоактивной дозы определялось в течение 22 дней; в основном выведение происходило через кишечник (69,1%), 22,6% дозы выводилось почками.

Линейность/нелинейность

Сверхпропорциональное увеличение экспозиции (C_{max} и AUC) рибоциклиба наблюдалось как после однократного приема, так и после приема повторных доз в диапазоне от 50 мг до 1200 мг. Анализ данных ограничивается малым размером выборки в большинстве когорт, получающих определенные дозы, с наибольшим количеством данных, поступающих из когорты, получавшей дозу 600 мг.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

По данным популяционного фармакокинетического анализа, в который включили 77 пациентов с нормальной функцией почек ($рСКФ \geq 90$ мл/мин/1,73 м²), 76 пациентов с нарушением функции почек легкой степени ($рСКФ 60 - < 90$ мл/мин/1,73 м²) и 35 пациентов с нарушением функции почек умеренной степени ($рСКФ 30 - < 60$ мл/мин/1,73 м²), нарушение функции почек легкой и умеренной степени не оказывало влияния на воздействие рибоциклиба (см. раздел «Способ применения и дозировка»). Фармакокинетика рибоциклиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не изучалась.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику рибоциклиба было также оценено в исследовании почечной недостаточности, которое включало 7 здоровых субъектов с нормальной функцией почек ($аСКФ \geq 90$ мл/мин), 7 пациентов без онкологических заболеваний с тяжелой почечной недостаточностью ($аСКФ$ от 15 до < 30 мл/мин) и 3 пациента без онкологических заболеваний с терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD) ($аСКФ < 15$ мл/мин) в однократной дозе рибоциклиба 400 мг. У пациентов без раковых заболеваний с тяжелой почечной недостаточностью AUC_{inf} увеличилась в 1,96 раза, а C_{max} увеличилась в 1,51 раза по сравнению со здоровыми субъектами с нормальной функцией почек (см. раздел «Способ применения и дозировка»). Данные по пациентам с ESRD ограничены ($n = 3$), но указывают на аналогичное или несколько увеличенное воздействие рибоциклиба по сравнению с пациентами с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

По данным фармакокинетического исследования у пациентов без онкологических заболеваний с нарушением функции печени легкое нарушение функции печени не влияет на экспозицию рибоциклиба (см. раздел «Способ применения и дозировка»). Средняя экспозиция рибоциклиба увеличивалась менее чем в 2 раза у пациентов с умеренным (среднее геометрическое отношение [СГО]: 1,50 для C_{max} ; 1,32 для AUC_{inf}) и тяжелым (СГО:

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

1,34 для C_{max} ; 1,29 для AUC_{inf}) нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

По данным анализа популяционной фармакокинетики, который включал 160 пациентов с раком молочной железы с нормальной функцией печени и 47 пациентов с легким нарушением функции печени, легкие нарушения функции печени не влияли на экспозицию рибоциклиба, что подтверждают данные специально предпринятых исследований при нарушениях функции печени. Исследований по влиянию рибоциклиба на пациентов с раком молочной железы с умеренными и тяжелыми поражениями печени не проводилось.

Влияние возраста, пола и расы

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст, масса тела, пол и расовая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на системную экспозицию рибоциклиба, при котором могла бы потребоваться коррекция дозы. Данные по влиянию расовой принадлежности на фармакокинетику слишком ограничены для того, чтобы делать выводы.

Данные по взаимодействию in vitro

Воздействие рибоциклиба на ферменты цитохрома P450

In vitro рибоциклиб в клинически значимых концентрациях является обратимым ингибитором CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4/5 и ингибитором CYP3A4/5, активность которого изменяется во времени. Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб в клинически значимых концентрациях не обладает способностью ингибировать активность CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Рибоциклиб не обладает способностью к зависимому от времени ингибированию CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6.

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб не обладает способностью индуцировать активность УДФ-глюкуронилтрансфераз или ферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 через прегнан-Х-рецептор. Так, маловероятно, что Кискали® может повлиять на субстраты данных ферментов. Представлено недостаточное количество данных *in vitro* для того, чтобы исключить потенциальное воздействие рибоциклиба на способность индуцировать активность CYP2B6 через CAR.

Воздействие транспортеров на рибоциклиб

Рибоциклиб — это субстрат Р-гликопротеина *in vitro*, но, по данным исследования баланса масс, ингибирование Р-гликопротеина или BCRP маловероятно влияет на экспозицию рибоциклиба в терапевтических дозах. Рибоциклиб не является субстратом для транспортеров печеночного захвата OATP1B1, OATP1B3 или OCT-1 *in vitro*.

Воздействие рибоциклиба на транспортеры

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб обладает потенциалом ингибирования активности лекарственных транспортеров Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. В клинически значимых концентрациях рибоциклиб не ингибирует OAT1, OAT3 или MRP2 *in vitro*.

Форма выпуска и упаковка

По 21 таблетке в блистере из полихлортрифторэтилена/поливинилхлорида (ПХТФЭ/ПВХ) и алюминиевой фольги или в блистере из полиамида/алюминия/поливинилхлорида (ПА/алюминий/ПВХ) и алюминиевой фольги.

По 1 блистеру или по 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

НД РБ

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

94 15 - 2020

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска.

По рецепту.

Производитель

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd/ Новартис Сингапур Фармасьютикал Маньюфактуринг Пте. Лтд.

Адрес: 10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore/ Сингапур.

Упаковка:

Novartis Pharma Productions GmbH/ Новартис Фарма Продакшн ГмбХ

Адрес: Oflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Germany/ Германия.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь