

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рисарг, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рибоциклиб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг рибоциклиба (в виде сукцината).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лецитин соевый (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого серовато-фиолетового цвета, со скошенными краями. На одной стороне нанесена гравировка «RIC», на другой - «NVR».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рисарг показан к применению у взрослых для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Рисарг следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Для женщин в пре-, перименопаузе применение комбинированного режима эндокринной

терапии и рибоциклиба необходимо сочетать с супрессией овариальной функции агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Рисарг 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.

Одновременно с препаратом Рисарг следует принимать фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц, либо летрозол в дозе 2,5 мг/сут или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы и фулвестранта. Для лечения женщин в пре- или перименопаузе терапия комбинацией препарата Рисарг с ингибитором ароматазы/фулвестрантом должна сопровождаться приемом агониста ГнРГ в соответствии с местными стандартами клинической практики.

Пропуск дозы

При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Рисарг 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 Рисарг.

Указания по снижению (при необходимости) рекомендуемой дозы при НЛР перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР

Препарат Рисарг		
	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, 5 и 6 представлены рекомендации по временной отмене приема, снижению дозы или полной отмене препарата Рисарг 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.

Таблица 2. Изменение дозы и применение при гематологической токсичности

Нейтропения	1 или 2 степень (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) 1000/мм ³ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень (АЧН 500 - <1000/мм ³)	Фебрильная нейтропения 3 степени*	4 степень (АЧН <500/мм ³)
	Коррекция дозы не требуется	Временная отмена до восстановления до ≤2 степени. Возобновление приема в той же дозе. При повторном развитии нейтропии степени 3 прервать терапию до восстановления показателя, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления показателя нейтропии до ≤2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления показателя до ≤2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.
Перед началом лечения препаратом провести общий анализ крови (ОАК).				

Нейтропения	1 или 2 степень (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) 1000/мм ³ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень (АЧН 500 - <1000/мм ³)	Фебрильная нейтропения 3 степени*	4 степень (АЧН <500/мм ³)
	После начала лечения препаратом контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.			
<i>*Нейтропения 3 степени с единственным эпизодом лихорадки >38,3°С (или) выше 38°С в течение более часа и/или сопровождающаяся инфекцией Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций (НР).</i>				

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 ≤ 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 ≤ 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	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.			

билирубина при отсутствии холестаза	
<p>Перед началом терапии следует оценить функцию печени при помощи функциональных тестов печени (ФТП).</p> <p>После начала лечения препаратом Рисарг – контроль каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям. Если наблюдаются нарушения ≥ 2 степени, рекомендуется более частый контроль.</p>	
<p><i>*Исходный уровень = до начала лечения.</i></p> <p><i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций.</i></p>	

Таблица 4. Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT

На ЭКГ QTcF >480 мсек	<p>Временная отмена препарата Рисарг.</p> <p>Если интервал QTcF уменьшился до <481 мсек, следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.</p> <p>Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, следует временно отменить прием препарата Рисарг до уменьшения интервала QTcF до <481 мсек; затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.</p>
На ЭКГ QTcF >500 мсек	<p>Если интервал QTcF превышает 500 мсек: временная отмена препарата Рисарг до уменьшения интервала QTcF <481 мсек, затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.</p> <p>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 Рисарг.</p>
<p>Следует провести ЭКГ до начала лечения.</p> <p>После начала лечения препаратом Рисарг повторную ЭКГ следует проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, далее – по клиническим показаниям.</p> <p>В случае удлинения интервала QTcF во время лечения, рекомендуется более частый контроль ЭКГ.</p>	

Таблица 5. 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 Рисарг 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.
<p><i>*за исключением гематологической токсичности, гепатобилиарной токсичности и удлинения интервала QT.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций.</i></p>			

Таблица 6. Изменение дозы и применение при ИЗЛ/пневмоните

ИЗЛ/пневмонит	1 степень (бессимптомное течение)	2 степень (симптомное течение)	3 или 4 степень (тяжелое течение)
	Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями.	Временно прекратить прием препарата Рисарг до восстановления до ≤ 1 степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Отмена препарата.
<p><i>* При рассмотрении вопроса о возобновлении приема препарата Рисарг следует провести индивидуальную оценку соотношения польза-риск</i> <i>Градация согласно СТСАЕ 4.03 версии</i> <i>ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких</i></p>			

Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы/фулвестранта/ГнРГ для рекомендаций по коррекции дозы в случаях развития токсических реакций и другой соответствующей информации по безопасности.

Изменение дозы препарата Рисарг при ~~одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента СУР3А~~

Следует избегать одновременного применения препарата Рисарг с сильными ингибиторами изофермента СУР3А, необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии в сочетании с менее сильными ингибиторами изофермента СУР3А. При необходимости одновременного применения сильного ингибитора изофермента СУР3А дозу препарата Рисарг следует уменьшить до 400 мг 1 раз/сут. При невозможности избежать начала одновременного применения сильного ингибитора изофермента СУР3А4 у пациентов, принимающих сниженную до 400 мг в сутки дозу рибоциклиба, необходимо продолжить снижение до 200 мг/сут.

При невозможности избежать начала одновременного применения сильного ингибитора изофермента СУР3А4 у пациентов, принимающих сниженную до 200 мг в сутки дозу рибоциклиба, следует прервать терапию препаратом Рисарг. Из-за различий в клинических проявлениях у пациентов рекомендуемая коррекция дозы может отличаться, поэтому необходим тщательный мониторинг признаков возникновения токсических проявлений.

При отмене сильного ингибитора изофермента СУР3А, дозу препарата Рисарг следует изменить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения сильного ингибитора изофермента СУР3А) до дозы, которая применялась перед началом применения сильного ингибитора изофермента СУР3А.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести.

Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Рисарг у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

На основании исследований нарушений функции печени с участием здоровых добровольцев и пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции

печени, установлено, что коррекция дозы у ~~пациентов с нарушением функции печени~~ легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью соответственно), рекомендованная начальная доза составляет 400 мг. Применение препарата Рисарг у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рисарг у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Необходимо принимать препарат Рисарг ежедневно в одно и то же время, предпочтительно утром. Применение препарата Рисарг не зависит от приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к рибоциклибу, арахису, сое или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность (см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нейтропения

У пациентов, получающих препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) в клинических исследованиях III фазы, наиболее частой НЛР была нейтропения (73,7%) и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 58,4% пациентов.

Среди пациентов, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропии 2, 3 или 4 степени составляла 16 дней. Медиана времени до разрешения нейтропии ≥ 3 степени (до нормализации или уменьшения до < 3 степени) составляла 12 дней в группе лечения препаратом Рисарг в любой исследуемой комбинации. Тяжесть нейтропии зависела от концентрации. У пациентов, получающих препарат Рисарг в клинических исследованиях III фазы, у 1,4% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропии. Пациент должен быть в обязательном порядке проинформирован врачом о необходимости срочно сообщать о любых случаях повышения температуры тела.

Перед началом терапии препаратом Рисарг следует выполнить ОАК. Необходим контроль ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями.

При тяжелой нейтропии может потребоваться временная отмена приема препарата Рисарг, уменьшение дозы или полная отмена препарата (см. разделы 4.2 и 4.8). У пациентов с развитием нейтропии 1 или 2 степени коррекция дозы препарата Рисарг не требуется. У пациентов с развитием нейтропии 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата Рисарг до восстановления до ≤ 2 степени, и затем возобновить в той же дозе. При повторном развитии нейтропии 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата Рисарг до восстановления показателя, затем возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

У пациентов с фебрильной нейтропией 3 степени (АЧН от 500 до $< 1000/\text{мм}^3$ с единственным эпизодом лихорадки $> 38,3^\circ\text{C}$ (или) выше 38°C в течение более 1 часа и/или с одновременным развитием инфекции), или у пациентов с развитием нейтропии 4 степени, применение препарата Рисарг следует временно отменить до восстановления нейтропии ≤ 2 степени, затем следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

Гепатобилиарная токсичность

В клинических исследованиях III фазы наблюдалось повышение активности трансаминаз. Сообщалось об увеличении активности АЛТ (9,7% против 1,5%) и активности АСТ (6,7% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, получающих препарат Рисарг в

сочетании с любой исследуемой комбинацией, и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно.

В клинических исследованиях III фазы при терапии препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) увеличение активности АЛТ или активности АСТ 3 или 4 степени наблюдалось в 83,2% (89/107) случаев в течение первых 6 месяцев лечения. Как сообщалось, в большинстве случаев увеличение активности АЛТ и АСТ наблюдалось без повышения концентрации билирубина. Среди пациентов с увеличением активности АЛТ/АСТ 3 или 4 степени, медиана времени до развития этой реакции составляла 85 дней в группе лечения препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией. Медиана времени до разрешения этой реакции (до нормализации или ≤ 2 степени) составляла 22 дня в группе лечения препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ). Одновременное повышение активности АЛТ или активности АСТ более чем в три раза выше ВГН и концентрации общего билирубина более чем в два раза выше ВГН, с нормальной концентрацией щелочной фосфатазы и при отсутствии холестаза наблюдалось у 6 пациентов (1,2%) пациентов (4 пациента в постменопаузе при приеме комбинации препарата Рисарг с ингибиторами ароматазы и 2 пациента в постменопаузе при приеме комбинации препарата Рисарг с фулвестрантом; у всех пациентов происходила нормализация показателей в течение 154 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата). При приеме препарата Рисарг в сочетании с ингибиторами ароматазы/фулвестрантом+ГнРГ для женщин в пременопаузе подобных случаев не наблюдалось.

ФТП следует проводить до начала терапии препаратом Рисарг. Контроль ФТП проводят каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, и затем в соответствии с клиническими показаниями.

При выраженном повышении активности трансаминаз может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг (см. раздел 4.2). Рекомендации для пациентов с исходным повышением активности АСТ/АЛТ ≥ 3 степени не установлены.

Для пациентов с увеличением активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) без повышения концентрации общего билирубина (ОБ) более

2×ВГН представлены следующие изменения дозы и указания по применению:

- При 1 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от > ВГН до 3×ВГН) коррекция дозы препарата Рисарг не требуется.
- У пациентов с исходными значениями, соответствующими <2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от <ВГН до 3×ВГН) - если развивается 2 степень (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН), препарат Рисарг следует временно отменить до значений ≤ исходной степени, затем применение следует возобновить в той же дозе. Если 2 степень развивается повторно, следует возобновить применение препарата Рисарг в дозе, сниженной до следующего уровня.
- У пациентов с исходными значениями, соответствующими 2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН) - если 2 степень сохраняется, то временная отмена препарата Рисарг не требуется.
- У пациентов с развитием 3 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ от >5 до 20×ВГН) – применение препарата Рисарг следует временно отменить до значений ≤ исходной степени, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если 3 степень развивается повторно, то препарат следует отменить.
- У пациентов с развитием 4 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ >20×ВГН) препарат Рисарг следует отменить.

Для пациентов с сочетанием повышения активности АСТ и/или АЛТ вместе с повышением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза, следующие изменения дозы и указания по применению:

- У пациентов при концентрации общего билирубина >2×ВГН на фоне активности АЛТ и/или АСТ >3×ВГН, независимо от исходной степени токсичности, препарат Рисарг следует отменить.

Удлинение интервала QT

В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию препаратом Рисарг в

сочетании с любой исследуемой комбинацией ~~показал, что у 14 пациентов (1,3%) значение~~ QTcF после исходного уровня составляло >500 мсек, у 59 пациентов (5,6%) отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось.

При приеме комбинации препарата Рисарг с ингибиторами ароматазы/тамоксифеном и ГнРГ у пациентов в пременопаузе наблюдаемое среднее увеличение QTcF от базовой линии было ~ на 10 мсек выше в подгруппе плацебо в сочетании с тамоксифеном по сравнению с подгруппой плацебо в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. Таким образом, тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16,1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7,3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы.

До начала лечения необходимо провести ЭКГ. Лечение препаратом Рисарг следует начинать только у пациентов с продолжительностью QTcF менее 450 мсек. Повторное ЭКГ требуется проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями.

Следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфатов и магния) в сыворотке крови до начала лечения, в начале первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. Перед началом и в течение терапии препаратом Рисарг необходимо провести коррекцию любых изменений содержания электролитов.

Следует избегать применения препарата у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QTc, включая:

- синдром удлинения интервала QT;
- неконтролируемое или клинически значимое заболевание сердца, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и брадиаритмия;
- изменения содержания электролитов.

Следует избегать применения препарата Рисарг с лекарственными средствами, которые

способны удлинять интервал QTc и/или являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A, так как это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF. При выявлении удлинения интервала QT может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг. На основании клинического исследования III фазы, рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифен-опосредованного риска удлинения интервала QTcF (см. раздел 4.2).

При удлинении на ЭКГ QTcF >480 мсек:

- лечение препаратом Рисарг следует отменить;
- если интервал QTcF уменьшается до <481 мсек, следует возобновить применение препарата в той же дозе;
- если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, то применение препарата Рисарг следует прервать до длины QTcF <481 мсек, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

При длине QTcF >500 мсек не менее чем в 2 отдельно проведенных ЭКГ-исследованиях, необходимо принять следующие меры:

- временно прекратить лечение препаратом Рисарг;
- если QTcF сократился до <481 мсек, применение можно возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

При удлинении интервала QTcF до более чем 500 мсек или наличии изменений более чем на 60 мсек от исходного значения в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомов/признаков развития аритмии тяжелой степени, препарат Рисарг следует окончательно отменить.

Тяжелые кожные реакции

Случаи развития токсического эпидермального некролиза были зарегистрированы у пациентов, получавших терапию препаратом Рисарг. Если появляются признаки и симптомы, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях (например, прогрессирующая распространенная кожная сыпь, часто с волдырями или поражениями слизистой оболочки), прием препарата Рисарг следует немедленно и окончательно прекратить.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит

Отмечены случаи развития ИЗЛ/пневмонита на фоне применения ингибиторов циклин-зависимых киназ CDK4/6, включая препарат Рисарг. В трех клинических исследованиях III фазы случаи развития ИЗЛ (у 0,3% пациентов с любой степенью тяжести, включая 0,1% пациентов с 3-ей степенью) были зарегистрированы в группе рибоциклиба, без случаев развития в группе плацебо. Пневмонит был отмечен как в группе рибоциклиба, так и в группе плацебо (у 0,4% пациентов с любой степенью тяжести, без пациентов с 3/4 степенью в обеих группах лечения).

Исходя из тяжести ИЗЛ/пневмонита, которые могут приводить к летальному исходу, пациентам может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или постоянное прекращение приема препарата Рисарг (см. раздел 4.2).

Пациентам необходимо проводить мониторинг легочных симптомов, указывающих на развитие ИЗЛ/пневмонита, в числе которых могут быть гипоксия, кашель и одышка. У пациентов, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 1-ой степени, коррекция дозы не требуется. Соответствующая медикаментозная терапия и мониторинг должны быть назначены в соответствии с клиническими показаниями. У пациентов, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 2-ой степени, терапию препаратом Рисарг следует прервать до восстановления до ≤ 1 степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Пациентам, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 3-ей или 4-ой степени, прием препарата следует окончательно прекратить (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Рисарг содержит соевый лецитин.

Пациентам с повышенной чувствительностью к арахису или сое не следует принимать Рисарг (см. раздел 4.3).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболизм рибоциклиба осуществляется преимущественно посредством изофермента CYP3A. *In vivo* рибоциклиб представляет собой зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A. Поэтому лекарственные препараты, которые влияют на

ферментативную активность изофермента СУР3А, способны изменять фармакокинетику рибоциклиба.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

При одновременном применении у здоровых добровольцев сильного ингибитора изофермента СУР3А4 ритонавира и рибоциклиба отмечалось увеличение экспозиции последнего в 3,21 раза. Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента СУР3А, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол. Следует рассмотреть возможность альтернативных лекарственных средств с менее выраженной способностью ингибировать изофермент СУР3А, необходимо также контролировать НР у пациентов.

При невозможности избежать одновременного приема препарата Рисарг с сильным ингибитором изофермента СУР3А, следует снизить дозу препарата Рисарг до 200 мг. Клинические данные по коррекции этой дозы отсутствуют. При отмене сильного ингибитора прием препарата Рисарг следует возобновить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения сильного ингибитора изофермента СУР3А) в дозе, применяемой до начала приема сильного ингибитора изофермента СУР3А. Рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов из-за межиндивидуальной вариабельности, поэтому рекомендуется тщательный контроль НР. При проявлениях, связанных с токсичностью препарата Рисарг, дозу следует изменить, или временно отменить лечение до разрешения признаков токсичности препарата.

Пациента следует проинформировать о необходимости избегать употребления в пищу грейпфрутов или грейпфрутового сока и всех продуктов, известных как ингибиторы изофермента СУР3А и способных увеличивать воздействие рибоциклиба.

Лекарственные средства, которые могут понижать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

При одновременном применении у здоровых добровольцев сильного индуктора

изофермента CYP3A4 рифампицина и рибоциклиба экспозиция последнего в плазме крови снижалась на 89%. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов изофермента CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Необходимо рассмотреть возможность одновременного применения альтернативных лекарственных средств, с отсутствующей или выраженной минимально способностью вызывать индукцию изофермента CYP3A.

Лекарственные средства, концентрацию в плазме крови которых может изменять рибоциклиб

При одновременном применении у здоровых добровольцев субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама с многократными дозами препарата Рисарг (400 мг) экспозиция мидазолама увеличивается на 280% (в 3,80 раз) по сравнению с приемом только мидазолама. Использование физиологически обоснованной фармакокинетической модели (РВРК) позволяет предположить, что применение препарата Рисарг в клинической дозе 600 мг, как ожидается, увеличит системную экспозиция (AUC) мидазолама в 5,2 раза. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Рисарг и субстратов изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом. Может потребоваться уменьшение дозы чувствительного субстрата изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом, включая (но, не ограничиваясь) следующими препаратами: алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус, так как рибоциклиб обладает способностью увеличивать их экспозицию.

При одновременном применении у здоровых добровольцев субстрата изофермента CYP1A2 кофеина с многократными дозами препарата Рисарг (400 мг) экспозиция кофеина увеличивалась на 20% (в 1,20 раза), по сравнению с приемом только кофеина. В клинически значимой дозе 600 мг, моделирование с использованием РВРК-моделей позволило предсказать лишь слабое ингибирующее влияние рибоциклиба на субстраты изофермента CYP1A2 (увеличение AUC <в 2 раза).

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб в клинически значимых концентрациях обладает низким потенциалом ингибирования активности лекарственных переносчиков Р-гликопротеина, OAT1/3, OATP1B1/B3, и OCT1. В клинических концентрациях рибоциклиб способен ингибировать белок резистентности рака молочной железы (BCRP), OCT2, MATE1 и человеческий BSEP.

Пищевые взаимодействия

Препарат Рисарг можно принимать с пищей или натощак.

По сравнению с приемом натощак, применение рибоциклиба в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в однократной дозе 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира не оказывает влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба (максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) среднее геометрическое отклонение (СГО): 1,00; 90% доверительный интервал (ДИ): 0,898, 1,11; AUC_{inf} СГО: 1,06; 90% ДИ: 1,01, 1,12).

Лекарственные средства, влияющие на 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 Рисарг с лекарственными средствами, повышающими pH желудка, не оценивалось в клинических исследованиях; однако ни при популяционном фармакокинетическом анализе, ни при моделировании с использованием РВРК-моделей нарушения всасывания рибоциклиба не наблюдалось.

Прогнозируемое лекарственное взаимодействие

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

Следует избегать одновременного применения препарата Рисарг с лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT, такими как антиаритмические средства. Следует избегать одновременного применения следующих антиаритмических препаратов (включая, но не ограничиваясь): амиодарон, дизопирамид,

прокаионамид, хинидин и соталол; других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (включая, но не ограничиваясь): хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый. Не рекомендуется применять препарат Рисарг в сочетании с тамоксифеном (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции (вероятность возникновения беременности <1%) во время терапии препаратом Рисарг и не менее чем в течение 21 дня после окончания приема препарата. До начала лечения препаратом Рисарг следует провести тест на возможную беременность.

Беременность

Применение при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Применение в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Не имеется достаточных клинических данных о влиянии препарата Рисарг на фертильность. Потенциальное влияние препарата Рисарг на фертильность мужчин и женщин неизвестно. По данным исследований на животных препарат Рисарг может нарушать фертильность у мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Рисарг оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами, учитывая возможность развития повышенной утомляемости во время применения препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общая оценка профиля безопасности препарата Рисарг основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат Рисарг в комбинации с фулвестрантом.

Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом Рисарг составляла 16,53 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных реакций, независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат Рисарг безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации, и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НР, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НР, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом Рисарг в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%).

В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом Рисарг в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (у пациентов с гипокалиемией III степени и удлинением интервала QT II степени, которое в тот же день регрессировало до I степени, об обоих симптомах сообщалось в 10-тидневный период перед смертью пациента). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой

терапией.

Наиболее частыми НР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг, превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алоpecia и кожная сыпь.

Наиболее частыми НР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 2\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 7) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой частотной категории НР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица 7. НР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы

НР	Категория частоты Все степени
Инфекции и инвазии	
Инфекции ¹	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	Очень часто
Лейкопения	Очень часто
Анемия	Очень часто
Лимфопения	Часто
Тромбоцитопения	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто

НР	Категория частоты Все степени
Нарушения метаболизма и питания	
Уменьшение аппетита	Очень часто
Гипокальциемия	Часто
Гипокалиемия	Часто
Гипофосфатемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто
Системное головокружение	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Слезотечение	Часто
Сухость глаз	Часто
Нарушения со стороны сердца	
Обморок	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	Очень часто
Кашель	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Рвота	Очень часто
Запор	Очень часто
Стоматит	Очень часто
Боли в животе ²	Очень часто
Дисгевзия	Часто
Диспепсия	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность ³	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алоpecia	Очень часто
Кожная сыпь ⁴	Очень часто
Зуд	Очень часто
Эритема	Часто
Сухость кожи	Часто
Витилиго	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Боль в спине	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Утомляемость	Очень часто
Периферические отеки	Очень часто
Астения	Очень часто

НР	Категория частоты Все степени
Повышение температуры тела	Очень часто
Сухость во рту	Часто
Орофарингеальная боль	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонения ФТП ⁵	Очень часто
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто
Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто
¹ <i>Инфекции: инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%).</i> ² <i>Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота.</i> ³ <i>Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай).</i> ⁴ <i>Кожная сыпь: сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь.</i> ⁵ <i>Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.</i>	

Пострегистрационные исследования

Развитие следующей НР установлено в ходе постмаркетинговых исследований приема препарата Рисарг через спонтанные сообщения о применении препарата у отдельных пациентов и литературные источники. Частоту возникновения данной НР невозможно достоверно оценить, поскольку сообщения о развитии поступили из популяции неопределенного размера, в связи с чем частота возникновения данной реакции классифицирована как «частота неизвестна».

Таблица 8. НР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота неизвестна)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких/пневмонит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

В исследованиях III фазы нейтропения была наиболее часто репортируемым отклонением по данным лабораторных исследований. В зависимости от степени тяжести нейтропии,

контроль осуществлялся с помощью мониторинга лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8%).

Гепатобилиарная токсичность

В клинических исследованиях III фазы проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией по сравнению с группой, получавшей плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией (23,2% против 16,5% соответственно), при этом о НР 3/4 степени чаще сообщалось у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантром (+/- ГнРГ) (11,4% против 5,4% соответственно). О временной отмене приема и/или коррекции дозы в связи с гепатобилиарной токсичностью сообщалось у 10,4% пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией, главным образом, из-за повышения активности АЛТ (6,9%) и/или повышения активности АСТ (6,1%). Досрочное прекращение лечения в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации, обусловленное нарушениями ФТП, гепатотоксичностью отмечалось в 2,3% случаев по сравнению с 0,4% случаев в группе плацебо вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации.

Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях III фазы у 8,4% пациентов из группы, получавших лечение препаратом Рисарг и у 3,2% пациентов из группы, получавших плацебо наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в т.ч. удлиненный интервал QT на ЭКГ, синкопе). Сообщалось о временной отмене приема в сочетании с коррекцией дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморока) у 2,3% пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с летрозолом.

Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 52 пациентов (4,9%) и 11 пациентов (1,4%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мсек после начала терапии в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мсек, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при

временной отмене и/или уменьшении дозы.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон отдела фармаконадзора/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Сообщения о случаях передозировки препаратом Рисарг у человека ограничены.

В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK).

Код АТХ: L01EF02.

Механизм действия

Рибоциклиб – селективный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Эти киназы активизируются при образовании комплекса с D-циклинами и играют основную роль в сигнальных путях, регулирующих клеточный цикл и пролиферацию клеток. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессию клеточного цикла путем фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

Фармакодинамические эффекты

In vitro рибоциклиб подавлял фосфорилирование белка Rb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1 и снижению пролиферации клеток в клеточных линиях рака молочной железы. *In vivo* монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, коррелируя с ингибированием фосфорилирования белка Rb. В исследованиях *in vivo* с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом рака молочной железы положительного по рецепторам эстрогена, комбинация рибоциклиба и ингибиторов ароматазы (например, летрозол) приводила к

более выраженному ингибированию опухолевого роста по сравнению с каждым препаратом в отдельности. После прекращения применения препарата возобновление опухолевого роста отмечалось через 33 дня. Кроме того, оценивалась противоопухолевая активность комбинации рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом в исследованиях *in vivo* у иммунодефицитных мышей, несущих ксенотрансплантаты эстроген-обогащенного рака молочной железы ZR751. Комбинация рибоциклиба и фулвестранта приводила к полному ингибированию опухолевого роста.

По данным биохимического анализа рибоциклиб ингибирует ферментные комплексы CDK4/циклин-D1 и CDK6/циклин-D3 в концентрации 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкмоль (16,9 нг/мл), которая обеспечивает 50% ингибирование (IC₅₀) соответственно.

В исследованиях на клеточных линиях рибоциклиб ингибирует CDK4/6-опосредованное фосфорилирование белка Rb при средней IC₅₀, составляющей 0,06 мкмоль (26 нг/мл). Рибоциклиб останавливает прогрессию клеточного цикла в фазе G1/S при средней IC₅₀, составляющей 0,11 мкмоль (47,8 нг/мл) (определено методом проточной цитометрии). Рибоциклиб также ингибирует пролиферацию клеток при значении IC₅₀, составляющем 0,8 мкмоль (34,8 нг/мл) (оценено по степени интеркаляции бромодезоксиуридина (BrdU)). Сходные значения IC₅₀, полученные при анализах целевой модуляции, клеточного цикла и пролиферативной активности подтверждают, что блокада фосфорилирования белка Rb рибоциклибом непосредственно приводит к остановке перехода клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу с последующим ингибированием пролиферации клеток. При анализе на панели клеточных линий рака молочной железы с известным статусом рецепторов эстрогена (ER), рибоциклиб демонстрировал более высокую эффективность в отношении клеточных линий с ER-положительным статусом, чем с ER-отрицательным.

Электрофизиология сердца

Для оценки влияния рибоциклиба на интервал QTc у пациентов с распространенным раком были собраны серии электрокардиограмм (ЭКГ), проведенных трижды после применения однократной дозы при достижении равновесного состояния. Анализ взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики проводился, в общей сложности, у 997 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в диапазоне доз от 50 до 1200 мг, включая 193 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в дозе 600 мг. Данный анализ позволил предположить, что рибоциклиб вызывал зависимое от концентрации увеличение интервала

QTc.

После приема рибоциклиба в рекомендуемой дозе 600 мг в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рассчитанное среднее изменение QTcF относительно исходного значения составляло 22,00 мсек [90% ДИ: 20,56, 23,44] и 23,7 мсек [90% ДИ: 22,31, 25,08], соответственно, по сравнению с 34,7 мсек [90% ДИ: 31,64, 37,78] для комбинации рибоциклиба с тамоксифеном при геометрическом среднем значении C_{max} в равновесном состоянии (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры рибоциклиба были изучены у пациентов с распространенными солидными опухолями или лимфомами 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

После приема внутрь рибоциклиба у пациентов с распространенными солидными опухолями и лимфомами C_{max} рибоциклиба в плазме крови достигалась через 1-4 часа (время достижения максимальной концентрации, T_{max}). Наблюдалось небольшое сверхпропорциональное увеличение экспозиции (C_{max} и AUC) рибоциклиба в изучаемом диапазоне доз (от 50 мг до 1200 мг). После повторного приема 1 раз/сут равновесное состояние обычно достигалось через 8 дней, рибоциклиб аккумулировал со средним геометрическим отношением, составляющим 2,51 (диапазон: от 0,972 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 (C_{max} среднее геометрическое отклонение: 1,00; 90% ДИ: 0,898, 1,11; AUC_{inf} СГО: 1,06; 90%ДИ: 1,01, 1,12).

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 (CL/F) составлял 1090 л.

Биотрансформация

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 [¹⁴C] у человека пути первичного метаболизма рибоциклиба включали окисление (деалкилирование, С 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 (43,5%). Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилирование) и M1 (вторичная глюкуронизация), на каждое представленное соединение приходилось 9,39%, 8,60% и 7,78% общей радиоактивности и 21,6%, 19,8% и 17,9% экспозиции рибоциклиба соответственно. Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена неизменным веществом, при этом циркулирующие метаболиты не имели существенного значения.

Рибоциклиб подвергался экстенсивному метаболизму, количество неизменного 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).

Элиминация

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.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степенями тяжести коррекция дозы не требуется. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 438 пациентов с нормальной функцией почек (абсолютная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), 488 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (аСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) и 113 пациентов с нарушением функции почек средней степени (аСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²), нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию рибоциклиба. При оценке влияния почечной недостаточности на фармакокинетику рибоциклиба в дозе 400 мг/сут в исследовании нарушений функции почек среднее геометрическое значение AUC_{inf} (геометрический коэффициент вариации (%CV), n) составило 4100 нг \times ч/мл (53,2%, 14), 10900 нг \times ч/мл (38,1%, 7), 13600 нг \times ч/мл (20,9%, 3), максимальная концентрация в плазме крови C_{max} (геометрический %CV, n) достигла 234 нг/мл (58,5%, 14), 538 нг/мл (43,3%, 7), 593 нг/мл (11,3%, 3) для групп пациентов с нормальной функцией почек (14 пациентов, абсолютная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), с нарушением функции почек тяжелой степени (7 пациентов, абсолютная СКФ от 15 до <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией нарушения функции почек (3 пациента, абсолютная СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), соответственно. Для пациентов с нарушением

функции почек тяжелой степени AUC_{inf} увеличивалась в 2,67 раза, C_{max} в 2,30 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. На основании данного исследования, для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендованная начальная доза рибоциклиба составляет 200 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется; коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью), рекомендуется начальная доза 400 мг. По данным фармакокинетического исследования у пациентов с нарушением функции печени, нарушение функции печени легкой степени не влияет на экспозицию рибоциклиба. Средняя экспозиция рибоциклиба увеличивалась менее чем в 2 раза у пациентов с нарушениями функции печени средней (СГО: 1,44 для C_{max} ; 1,28 для AUC_{inf}) и тяжелой степени тяжести (СГО: 1,32 для C_{max} ; 1,29 для AUC_{inf}). По данным популяционного фармакокинетического анализа, который включал 160 пациентов с нормальной функцией печени и 47 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести, нарушения функции печени легкой степени не влияли на экспозицию рибоциклиба, что подтверждает данные специальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени.

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.

Пациенты пожилого возраста

Из 334 пациентов, которые получали рибоциклиб в исследовании III фазы (в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол), 150 (44,9%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 35 (10,5%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Не наблюдалось существенных различий в отношении безопасности и эффективности рибоциклиба между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсическое действие на репродуктивную функцию

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов беременные животные получали перорально рибоциклиб в дозах до 1000 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут соответственно в течение периода органогенеза.

Для организма беременных крыс доза 1000 мг/кг/сут была летальной. При дозе 300 мг/кг/сут наблюдалась незначительная, не являющаяся негативной, тенденция к снижению прибавки массы тела таких животных и фетотоксичность, о которой свидетельствует снижение массы тела плодов в сочетании с изменениями скелета, которые рассматривались как временные и/или связанные с более низкой массой тела плодов. При дозах 50 или 300 мг/кг/сут отсутствовало влияние на эмбриофетальную смертность или нежелательное воздействие на морфологию плода. При изучении воздействия на беременных крыс считалось, что доза, при которой не наблюдалось неблагоприятных эффектов (NOAEL), составляла 300 мг/кг/сут. При изучении воздействия на эмбриофетальное развитие считалось, что доза, при которой не наблюдалось эффектов (NOEL), составляла 50 мг/кг/сут.

У кроликов при дозах ≥ 30 мг/кг/сут отмечено нежелательное влияние на эмбриофетальное развитие, что проявлялось увеличением числа аномалий плода (пороков развития, внешних аномалий, изменения внутренних органов и скелета) и роста плода (снижение массы тела плода). Эти данные включали уменьшение долей легких, развитие дополнительных сосудов на дуге аорты, диафрагмальную грыжу, отсутствие добавочной доли или (частичное) слияние долей легких, уменьшение добавочной доли легкого (30 и 60 мг/кг), экстра/рудиментарное 13-е ребро, деформация подъязычной кости, уменьшение числа фаланг большого пальца. Данных о эмбриофетальной смертности выявлено не было. NOEL для беременного животного составляла не менее 30 мг/кг/сут, для эмбриофетального развития - составляла 10 мг/кг/сут.

При дозе 300 мг/кг/сут у крыс и 30 мг/кг/сут у кроликов, AUC в организме беременного животного составляла $13\ 800$ нг \times ч/мл и $36\ 700$ нг \times ч/мл, что было в 1,5 раза ниже, чем достигавшаяся у пациентов при максимальной рекомендуемой дозе 600 мг/сут.

В исследовании фертильности у самок крыс рибоциклиб не влиял на репродуктивную

функцию, фертильность или ранние стадии эмбриогенеза при ~~любой дозе до 300 мг/кг/сут~~ (вероятно, при экспозиции ниже или равной клинической экспозиции пациентов при максимальной рекомендуемой дозе рибоциклиба 600 мг/сут на основании AUC).

Изучение фертильности у крыс-самцов не проводилось, однако в токсикологических исследованиях сообщалось об атрофических изменениях в семенниках у крыс и собак при экспозиции, которая была меньше или эквивалентна экспозиции у человека при максимальной рекомендуемой ежедневной дозе 600 мг/сут, на основании AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

гипролоза низкозамещенная

кросповидон (тип А)

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный.

Пленочная оболочка

Оболочка: премикс оболочки белый, премикс оболочки черный, премикс оболочки красный.

Премикс оболочки белый: поливиниловый спирт (частично гидролизированный), титана диоксид (E171), тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая.

Премикс оболочки черный: поливиниловый спирт (частично гидролизированный), краситель железа оксид черный (E172), тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая.

Премикс оболочки красный: поливиниловый спирт (частично гидролизированный), краситель железа оксид красный (E172), тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 21 таблетке в блистере из ПТФХЭ/ПВХ и алюминиевой фольги или из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги.
По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария
Novartis Overseas Investments AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел.: +7 495 967 12 70

факс: +7 495 967 12 68

эл. почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

220069 г. Минск, пр-т. Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

тел.: +375 (17) 3600365

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: +7 727 258-24-47

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

тел.: +374 11 51-90-70

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рисарг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>