

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показанию «ранний рак молочной железы» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

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**Ранний рак молочной железы

Препарат Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы показан к применению для адъювантной терапии взрослых пациентов с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа

(HER2-) ранним раком молочной железы III стадии или II стадии с высоким риском рецидива (см. критерии в разделе 5.1).

У женщин в пре- или перименопаузе, а также у мужчин ингибитор ароматазы следует применять в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Распространенный или метастатический рак молочной железы

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 в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее.

Для женщин в пре-, перименопаузе, а также у мужчин применение режима эндокринной терапии необходимо сочетать с агонистом ГнРГ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Рисарг можно принимать с пищей или натощак (см. раздел 4.5).

У женщин в пре-, перименопаузе, а также у мужчин, препарат Рисарг необходимо применять совместно с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в соответствии с местными стандартами клинической практики.

Режим дозирования

Ранний рак молочной железы

Рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 400 мг (2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней.

У пациентов с ранним раком молочной железы применение препарата Рисарг следует продолжать до завершения 3-летнего курса лечения или до тех пор, пока не возникнет рецидив заболевания или неприемлемая токсичность.

У пациентов с ранним раком молочной железы при совместном применении с препаратом Рисарг рекомендуемая доза летрозолы составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 28-дневного

цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению летрозолола. У пациентов с ранним раком молочной железы при совместном применении с препаратом Рисарг рекомендуемая доза анастрозола составляет 1 мг 1 раз в сутки в течение 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению анастрозола. Информация о дозах и применении ингибитора ароматазы представлена в соответствующей инструкции по медицинскому применению препарата.

Распространенный или метастатический рак молочной железы

Рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней.

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы при совместном применении с препаратом Рисарг рекомендуемая доза летрозолола составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению летрозолола.

Информация о дозах и применении ингибитора ароматазы представлена в соответствующей инструкции по медицинскому применению препарата.

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы при совместном применении с препаратом Рисарг рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта.

Пациенты с распространенным или метастатическим раком молочной железы должны получать дозу препарата Рисарг и ингибитора ароматазы примерно в одно и то же время каждый день, предпочтительно утром.

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 рибоциклиба при НЛР

	Рисарг	
	Доза	Число таблеток
Ранний рак молочной железы		
Начальная доза	400 мг/сутки	2 таблетки по 200 мг
Снижение дозы	200 мг/сутки*	1 таблетка 200 мг
Распространенный или метастатический рак молочной железы		
Начальная доза	600 мг/сутки	3 таблетки по 200 мг
Первое снижение дозы	400 мг/сутки	2 таблетки по 200 мг
Второе снижение дозы	200 мг/сутки*	1 таблетка 200 мг

** Если требуется дальнейшее снижение дозы ниже 200 мг/сутки, 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 (см. разделы 4.4, 4.8).

Таблица 2. Изменение дозы и применение рибоциклиба при нейтропении

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 нейтропении степени 3 прервать терапию до восстановления показателя до ≤ 2 степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления показателя нейтропении 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.

Нейтро- пения	1 или 2 степень (Абсолютное чи- сло 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)
	Перед началом лечения препаратом провести общий анализ крови (ОАК). 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 устойчивая температура 38°С или выше в течение более одного часа и/или сопровождающаяся инфекцией) Градация согласно СТСАЕ 4.03 версии. СТСАЕ - Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций (НР).</i>				

Таблица 3. Изменение дозы и применение рибозиклиба 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	
Перед началом терапии следует оценить функцию печени при помощи функциональных тестов печени (ФТП). После начала лечения препаратом Рисарг – контроль ФТП 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.	
<i>*Исходный уровень = до начала лечения.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии. СТСАЕ - Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций.</i>	

Таблица 4. Изменение дозы и применение рибоциклиба при удлинении интервала QT

Удлинение QTcF*	Ранний рак молочной железы	Распространенный или метастатический рак молочной железы
> 480 мс и ≤ 500 мс	Прервать лечение препаратом Рисарг и выждать, пока QTcF не уменьшится до < 481 мс	
	Возобновить лечение в той же дозе.	Снизить дозу до следующего более низкого уровня
	Если эпизоды QTcF ≥ 481 мс повторяются, прервать лечение препаратом Рисарг и выждать, пока QTcF не уменьшится до < 481 мс, затем возобновить применение следующей дозы более низкого уровня.	
> 500 мс	Прервать лечение препаратом Рисарг и выждать, пока QTcF не уменьшится до < 481 мс, затем возобновить применение следующей дозы более низкого уровня.	
	Если эпизоды QTcF > 500 мс повторяются, прекратить применение препарата Рисарг.	

Если интервал QTcF превышает 500 мс или наблюдается отклонение от исходного уровня более чем на 60 мс в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой тахикардией или признаками/симптомами серьезной аритмии, необходимо окончательно прекратить применение препарата Рисарг.

Примечание. Если на фоне приема препарата Рисарг в дозе 200 мг требуется дальнейшее снижение дозы, применение препарата Рисарг следует прекратить.

Электрокардиограмма (ЭКГ) должна быть оценена до начала лечения у всех пациентов. ЭКГ проводят повторно примерно на 14-й день первого цикла и по клиническим показаниям. В случае удлинения интервала QTcF в любой момент времени во время лечения пациентам с ранним раком молочной железы и распространенным или метастатическим раком молочной железы рекомендуется более частый контроль ЭКГ.

**QTcF = интервал QT, скорректированный по формуле Фредерика*

Таблица 5. Изменение дозы и применение рибоциклиба при ИЗЛ/пневмоните

ИЗЛ/пневмонит	1 степень (бессимптомное течение)	2 степень (течение с клиническими проявлениями)	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. СТСАЕ - Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций.</i> <i>ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких</i></p>			

Таблица 6. Изменение дозы и применение рибоциклиба 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 нейтропении, гепатобилиарной токсичности, удлинения интервала QT и ИЗЛ/пневмонита.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии</i></p>			

Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы/фулвестранта/агониста 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 СУР3А и рассмотреть альтернативный сопутствующий препарат с меньшим потенциалом ингибирования СУР3А.

У пациентов с ранним раком молочной железы, если необходимо одновременное применение сильного ингибитора СУР3А, следует наблюдать за пациентами на предмет возникновения нежелательных реакций и при необходимости рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Рисарг до 200 мг.

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, если необходимо одновременное применение сильного ингибитора СУР3А, дозу препарата Рисарг следует снизить до 400 мг один раз в сутки.

При отмене сильного ингибитора, 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 (см. разделы 4.4, 4.5, 5.2).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

На основании анализа популяционной фармакокинетики и данных, полученных от пациентов, имеющих рак, в клинических исследованиях, не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (см. раздел 5.2).

На основании исследования нарушения функции почек у здоровых добровольцев и пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не имеющих рака, рекомендуемая начальная доза составляет 200 мг. Применение препарата Рисарг не исследовалось у пациентов с раком молочной железы с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекция дозы у пациентов с ранним раком молочной железы и нарушением

функции печени (см. раздел 5.2). У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы коррекция дозы не требуется при нарушении функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью); у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью соответственно) может наблюдаться повышение (менее чем в 2 раза) экспозиции рибоциклиба и рекомендованная начальная доза составляет 400 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2).

Следует изучить инструкции по применению ингибитора ароматазы, фулвестранта или агониста ГнРГ для модификации дозы, связанной с нарушением функции печени.

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 рибоциклиба

Нейтропения

В зависимости от степени тяжести нейтропении может потребоваться временная отмена

приема препарата Рисарг, уменьшение дозы или полная отмена препарата (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гепатобилиарная токсичность

До начала терапии препаратом Рисарг следует провести оценку функции печени. После начала лечения следует контролировать функцию печени (см. разделы 4.2 и 4.8).

В зависимости от степени тяжести повышения активности трансаминаз может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг (см. разделы 4.2 и 4.8). Рекомендации для пациентов с исходным повышением активности АСТ/АЛТ ≥ 3 степени не установлены.

Удлинение интервала QT

Следует избегать применения препарата Рисарг у пациентов, которые уже имеют или у которых есть значительный риск возникновения удлинения интервала QTc. Сюда входят пациенты, имеющие:

- удлинение интервала QT;
- неконтролируемые или серьезные заболевания сердца, включая недавний инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию и брадиаритмию;
- нарушения электролитного обмена.

Следует избегать применения препарата Рисарг в комбинации с препаратами, которые известны своей способностью удлинять интервал QTc, и/или сильными ингибиторами CYP3A4, поскольку это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.1). Если нельзя избежать совместного применения препарата Рисарг с сильным ингибитором CYP3A4, дозу препарата Рисарг следует изменить, как описано в разделе 4.2.

Согласно результатам исследования E2301 (MONALEESA-7), препарат Рисарг не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. разделы 4.8 и 5.1).

Ранний рак молочной железы

В клиническом исследовании O12301C (NATALEE) у 19 пациентов (0,8 %) в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, интервал QTcF увеличился более чем на 60 мс по сравнению с исходным уровнем.

До начала лечения необходимо провести ЭКГ. Лечение препаратом Рисарг следует начинать только у пациентов с продолжительностью QTcF менее 450 мс. Повторное ЭКГ следует проводить приблизительно на 14 день первого цикла и затем в соответствии с клиническими показаниями (см. разделы 4.2 и 4.8).

У пациентов с ранним раком молочной железы следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфора 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.

В зависимости от наблюдаемого удлинения интервала QT при проведении терапии, может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг, как описано в таблице 4 (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Распространенный или метастатический рак молочной железы

В исследовании E2301 (MONALEESA-7) увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня наблюдалось 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 мс. Повторное ЭКГ следует проводить приблизительно на 14 день первого цикла и затем в соответствии с клиническими показаниями (см. разделы 4.2 и 4.8).

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфора 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.

В зависимости от наблюдаемого удлинения интервала QT при проведении терапии, может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг, как описано в таблице 4 (см. разделы 4.2. 4.8 и 5.2).

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 препарата Рисарг. Пациентам необходимо проводить мониторинг легочных симптомов, указывающих на развитие ИЗЛ/пневмонита, в числе которых могут быть гипоксия, кашель и одышка, коррекцию дозы следует проводить в соответствии с Таблицей 5 (см. раздел 4.2).

Исходя из тяжести ИЗЛ/пневмонита, которая может быть летальной, пациентам может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или постоянное прекращение приема препарата Рисарг, как описано в таблице 5 (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Рисарг содержит соевый лецитин.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболизм рибоциклиба осуществляется преимущественно посредством изофермента

СУР3А. *In vivo* рибоциклиб представляет собой обратимый и зависимый от времени ингибитор изофермента СУР3А. 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 сильного ингибитора изофермента СУР3А4 ритонавира отмечалось увеличение экспозиции рибоциклиба в однократной дозе 400 мг у здоровых добровольцев в 3,21 раза. Физиологически обоснованное фармакокинетическое (Physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) моделирование, при одновременном применении ритонавира (100 мг два раза в сутки) показало, что равновесные C_{\max} и $AUC_{0-24ч}$ рибоциклиба (400 мг один раз в сутки) увеличиваются в 1,47 и 1,84 раза, соответственно, у пациентов с ранним раком молочной железы, и в 1,29 и 1,47 раза, соответственно, у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы. 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, талапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол (см. раздел 4.4). Следует рассмотреть возможность применения альтернативных лекарственных средств с менее выраженной способностью ингибировать изофермент СУР3А, необходимо также контролировать НЛР у пациентов (см. разделы 4.2, 4.4).

У пациентов с ранним раком молочной железы, получающих препарат Рисарг в дозе 400 мг, если невозможно избежать одновременного применения препарата Рисарг с сильным ингибитором СУР3А, следует наблюдать за пациентами на предмет возникновения нежелательных реакций и при необходимости рассмотреть возможность снижения дозы препарата Рисарг до 200 мг.

При невозможности избежать одновременного приема препарата Рисарг с сильным ингибитором изофермента СУР3А у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получающих препарат Рисарг в дозе 600 мг, следует снизить дозу препарата Рисарг до 400 мг. Клинические данные по коррекции этой дозы отсутствуют (см.

раздел 4.2).

У пациентов с ранним раком молочной железы и распространенным или метастатическим раком молочной железы при отмене сильного ингибитора прием препарата Рисарг следует возобновить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения сильного ингибитора изофермента CYP3A) в дозе, применяемой до начала приема сильного ингибитора изофермента CYP3A. 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 (см. раздел 4.2), или временно отменить лечение до разрешения признаков токсичности препарата (см. раздел 4.2).

Пациента следует проинформировать о необходимости избегать употребления в пищу грейпфрутов или грейпфрутового сока и всех продуктов, известных как ингибиторы изофермента CYP3A 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.

Влияние умеренного индуктора CYP3A4 на воздействие рибоциклиба не изучалось.

РВРК показала, что умеренный индуктор CYP3A (эфавиренз) может снижать C_{\max} и AUC рибоциклиба в равновесном состоянии на 55% и 74%, соответственно, при дозе рибоциклиба 400 мг, и на 52% и 71%, соответственно, при дозе рибоциклиба 600 мг. Совместное применение умеренных индукторов CYP3A4 может привести к снижению воздействия и, следовательно, к риску снижения эффективности, особенно у пациентов, принимающих рибоциклиб в дозе 400 или 200 мг один раз в сутки.

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. РВРК позволяет предположить, что применение препарата Рисарг в клинической дозе 600 мг, как ожидается, увеличит системную экспозицию (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) следующие препараты: 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, MATE2K 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 (см. раздел 4.2).

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 (среднее геометрическое отклонение (СГО) максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}): 1,00; 90% доверительный интервал (ДИ): 0,898, 1,11; AUC_{\inf} СГО: 1,06; 90% ДИ: 1,01, 1,12).

Лекарственные средства, 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 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, прокаинамид, 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 для внутривенного введения. 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

Ранний рак молочной железы

Нижеописанный профиль безопасности основан на данных 2525 пациентов, получавших препарат Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы (ИА) в рамках открытого клинического исследования III фазы (NATALEE) у пациентов с HR-положительным и HER2-отрицательным ранним раком молочной железы. Медиана продолжительности воздействия рибоциклиба составила 32,9 месяца, при этом 69,4 % пациентов получали препарат Рисарг в течение ≥ 24 месяцев и 42,8 % пациентов завершили 36-месячный курс лечения рибоциклибом.

Снижение дозы из-за нежелательных явлений (НЯ), независимо от причинно-следственной связи, было зарегистрировано у 22,8 % пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ИА.

Полная отмена препарата из-за нежелательных явлений была зафиксирована у 19,7 % пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ИА.

Наиболее частыми НЯ, приводившими к полной отмене препарата Рисарг, были повышение уровня АЛТ (7,1 %), повышение уровня АСТ (2,8 %) и артралгия (1,5 %).

Летальный исход во время лечения был зарегистрирован у 20 пациентов (0,8 %), получавших препарат Рисарг совместно с ИА. НЯ с летальным исходом были зафиксированы у 11 пациентов (0,4 %) в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, ни одно из них не было связано с применением рибоциклиба.

Наиболее частыми НЛР в исследовании NATALEE (зарегистрированными с частотой ≥ 20 % и с частотой выше, чем при применении ИА по отдельности) были нейтропения, инфекции, тошнота, головная боль, усталость, лейкопения и отклонения от нормы показателей функциональных тестов печени.

Наиболее частыми НЛР ≥ 3 -й степени (зарегистрированными с частотой ≥ 2 % и частота которых при применении препарата Рисарг превышала частоту при применении только ИА) были нейтропения, отклонения от нормы показателей функциональных тестов печени и лейкопения.

Распространенный или метастатический рак молочной железы

Общая оценка профиля безопасности основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с HR-положительным и 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 препаратом Рисарг в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы составляла 19,2 месяца, 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 39,5% пациентов, получавших препарат Рисарг независимо от типа препарата(ов) в комбинации, и у 4,3%

пациентов, получавших плацебо.

Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НР, сообщалось у 8,7% пациентов, получавших препарат Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией, и у 3,1% пациентов, получавших плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией. Наиболее частыми НР, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом Рисарг в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (4,5%), повышение активности АСТ (2,5%) и рвота (1,1%).

В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 22 случаях (2,1%) у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией, 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 летальных исхода при лечении препаратом Рисарг в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома 1 (0,1%), развитие острой дыхательной недостаточности 2 (0,2%) и внезапная смерть (у пациента с гипокалиемией 3-ей степени и удлинением интервала QT 2-ой степени, которое в тот же день регрессировало до 1-й степени, об обоих симптомах сообщалось в 10-тидневный период перед смертью пациента) 1 (0,1%).

Наиболее частыми НЛР 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 нейтропения, инфекции, тошнота, усталость, диарея, лейкопения, рвота, головная боль, запор, алоpecia, кашель, сыпь, боль в спине, анемия и отклонения от нормы показателей функциональных тестов печени.

Наиболее частыми НР 3/4 степени в рамках объединенных исследований (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 нейтропения, лейкопения, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, инфекции, боль в спине, анемия, усталость, гипофосфатемия и рвота.

Кроме того, безопасность препарата Рисарг в комбинации с летрозолом была оценена у мужчин (n=39) в открытом многоцентровом клиническом исследовании (COMPLEEMENT-1) при лечении пациентов с HR-положительным, HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали гормональную терапию по поводу распространенного заболевания. Медиана продолжительности воздействия препарата Рисарг составила 20,8 месяцев (диапазон: от 0,5 до 30,6 месяцев).

Нежелательные реакции, возникшие у мужчин, получавших препарат Рисарг совместно с летрозолом и гозерелином или лейпролидом, были аналогичны тем, которые возникали у женщин, получавших препарат Рисарг в комбинации с эндокринной терапией.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР в клинических исследованиях III фазы у пациентов с ранним раком молочной железы и распространенным или метастатическим раком молочной железы (Таблицы 7-10) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA.

В каждом системно-органном классе нежелательные реакции ранжируются по частоте встречаемости, причем наиболее частые реакции идут первыми. В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности. 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 ($< 1/10\ 000$).

Ранний рак молочной железы

Таблица 7. Нежелательные лекарственные реакции, основанные на данных исследования III фазы NATALEE у пациентов с ранним раком молочной железы

НЛР	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	Часто
Лимфопения	Часто
Тромбоцитопения	Часто
Фебрильная нейтропения	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	

НЛР	Категория частоты Все степени
Снижение аппетита	Часто
Гипокальциемия	Часто
Гипокалиемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Головокружение	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто
Одышка	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Запор	Очень часто
Боль в животе ²	Очень часто
Рвота	Часто
Стоматит ³	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность ⁴	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алоpecia	Очень часто
Сыпь ⁵	Часто
Зуд	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Усталость	Очень часто
Астения	Очень часто
Пирексия	Очень часто
Периферический отек	Часто
Боль в ротоглотке	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонения ФТП ⁶	Очень часто
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	Часто
¹ Инфекции: инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей. ² Боль в животе: боль в животе, боль в верхней части живота ³ Стоматит: стоматит, мукозит ⁴ Гепатотоксичность: цитоллиз печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, аутоиммунный гепатит (единичный случай). ⁵ Сыпь: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁶ Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ, АСТ, концентрации билирубина в крови.	

Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований

Клинически значимые отклонения от нормы стандартных лабораторных показателей общего или биохимического анализа крови в наборе данных исследования NATALEE III фазы у пациентов с ранним раком молочной железы представлены в таблице 8.

Таблица 8. Отклонения от нормы лабораторных показателей на основе данных исследования NATALEE у пациентов с ранним раком молочной железы

Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований	Категория частоты Все степени
Показатели общего анализа крови	
Снижение числа лимфоцитов	Очень часто
Снижение числа лейкоцитов	Очень часто
Снижение числа нейтрофилов	Очень часто
Снижение уровня гемоглобина	Очень часто
Снижение числа тромбоцитов	Очень часто
Биохимические показатели	
Повышение уровня АЛТ	Очень часто
Повышение уровня АСТ	Очень часто
Повышение уровня креатинина	Очень часто

Распространенный или метастатический рак молочной железы

Таблица 9 Нежелательные лекарственные реакции, основанные на объединенном наборе данных клинических исследований III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы.

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	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Гипокальциемия	Часто
Гипокалиемия	Часто
Гипофосфатемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто

НР	Категория частоты Все степени
Головокружение	Очень часто
Вертиго	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
Боль в животе ²	Очень часто
Диспепсия	Очень часто
Дисгевзия	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность ³	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алоpecia	Очень часто
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	
Усталость	Очень часто
Отек периферический	Очень часто
Астения	Очень часто
Пирексия	Очень часто
Сухость во рту	Часто
Боль в ротоглотке	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонения ФТП ⁵	Очень часто
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто

НР	Категория частоты Все степени
Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто
¹ Инфекции: инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%). ² Боль в животе: боль в животе, боль в верхней части живота. ³ Гепатотоксичность: цитоллиз печени, поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай). ⁴ Сыпь: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁵ Отклонения ФТП: повышение уровня АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.	

Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований

Клинически значимые отклонения от нормы стандартных лабораторных показателей общего или биохимического анализа крови в наборе данных 3 объединенных исследований III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы представлены в таблице 10.

Таблица 10. Отклонения от нормы лабораторных показателей, основанные на объединенном наборе данных клинических исследований III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы.

Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований	Категория частоты Все степени
Показатели общего анализа крови	
Снижение числа лейкоцитов	Очень часто
Снижение числа нейтрофилов	Очень часто
Снижение уровня гемоглобина	Очень часто
Снижение числа лимфоцитов	Очень часто
Снижение числа тромбоцитов	Очень часто
Биохимические показатели	
Повышение активности АСТ	Очень часто
Повышение активности гамма-ГТ1	Очень часто
Повышение активности АЛТ	Очень часто
Повышение уровня креатинина	Очень часто
Снижение уровня глюкозы в сыворотке крови	Очень часто
Снижение уровня фосфора	Очень часто
Снижение уровня альбумина	Очень часто
Снижение уровня калия	Очень часто
Повышение уровня билирубина	Часто

¹ Данные собраны в ходе исследования MONALEESA-3 и исследования MONALEESA-7. Данные основаны на размере выборки N=731 для группы рибоциклиба и N=488 для группы плацебо.

Пострегистрационные исследования

Развитие следующих 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 11. 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

У пациентов с ранним раком молочной железы в клиническом исследовании III фазы нейтропения была наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией (62,5 %), а снижение числа нейтрофилов 3-й или 4-й степени (на основании лабораторных данных) было зарегистрировано у 45,1 % пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ингибитором ароматазы (ИА).

Среди пациентов с ранним раком молочной железы, у которых наблюдалась нейтропения 2-й, 3-й или 4-й степени, медиана времени до развития нейтропии 2-й, 3-й или 4-й степени составила 0,6 месяца для тех пациентов, у кого наблюдалось событие. Медиана времени до разрешения явления \geq 3-й степени (до нормализации или $<$ 3-й степени) составила 0,3 месяца в группе препарата Рисарг в комбинации с ИА после прерывания лечения и/или снижения дозы и/или прекращения лечения. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 0,3 % пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ИА. Частота случаев прекращения лечения из-за нейтропии была низкой (1,1 %) у пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ИА (см. разделы 4.2 и 4.4).

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы в клинических исследованиях III фазы наиболее частой НЛР была нейтропения (75,4%), и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 62,0% пациентов, получающих препарат Рисарг в любой исследуемой

комбинации.

Среди пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени, медиана времени до развития нейтропении 2, 3 или 4 степени составляла 17 дней для тех пациентов, у кого наблюдалось событие. Медиана времени до разрешения нейтропении ≥ 3 степени (до нормализации или уменьшения до < 3 степени) составляла 12 дней в группе лечения препаратом Рисарг в любой исследуемой комбинации после прерывания лечения и/или снижения дозы и/или прекращения лечения. У пациентов, получающих препарат Рисарг в клинических исследованиях III фазы, у 1,7% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропении. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8%) (см. разделы 4.2 и 4.4).

Все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости незамедлительно сообщать о любой лихорадке.

Гепатобилиарная токсичность

В ходе клинических исследований III фазы у пациентов с ранним раком молочной железы и распространенным или метастатическим раком молочной железы наблюдалось повышение активности трансаминаз.

В исследовании III фазы у пациентов с ранним раком молочной железы случаи гепатобилиарной токсичности наблюдались чаще у пациентов в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, по сравнению с группой, применявшей только ИА (26,4 % и 11,2 %, соответственно), при этом у пациентов, применявших препарат Рисарг совместно с ИА, было зарегистрировано больше НЯ 3/4-й степени (8,6 % и 1,7 %, соответственно). Одновременное повышение уровня АЛТ или АСТ $> 3 \times \text{ВГН}$ и общего билирубина $> 2 \times \text{ВГН}$ при нормальном уровне щелочной фосфатазы наблюдалось у 8 пациентов, применявших препарат Рисарг совместно с ИА (у 6 пациентов активность АЛТ или АСТ нормализовалась в течение 65-303 дней после отмены препарата Рисарг).

Было зарегистрировано прерывание приема препарата из-за гепатобилиарной токсичности у 12,4 % пациентов с ранним раком молочной железы, получавших препарат Рисарг совместно с ИА, главным образом из-за повышения уровня АЛТ (10,1 %) и/или АСТ (6,8 %). Коррекция дозы в связи с проявлениями гепатобилиарной токсичности была зарегистрирована у 2,6 % пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ИА,

главным образом из-за повышения активности АЛТ (1,9 %) и/или АСТ (0,6 %).

Прекращение лечения препаратом Рисарг из-за нарушения функциональных тестов печени и гепатотоксичности произошло у 8,9 % и 0,1 % пациентов, соответственно (см. разделы 4.2 и 4.4).

В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ранним раком молочной железы 80,9 % (165/204) случаев повышения активности АЛТ или АСТ 3-й или 4-й степени произошли в течение первых 6 месяцев лечения. Среди пациентов, у которых наблюдалось повышение уровня АЛТ/АСТ 3-й или 4-й степени, медиана времени до начала развития явления составила 2,8 месяца для группы, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА. Медиана времени до разрешения явления (до нормализации или \leq 2-й степени) составила 0,7 месяцев в группе применения препарата Рисарг совместно с ИА.

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы 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 (27,3% против 19,6% соответственно), при этом о НР 3/4 степени чаще сообщалось у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией (13,2% против 6,1% соответственно). Сообщалось об увеличении активности АЛТ (11,2% против 1,7%) и активности АСТ (7,8% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, применявших препарат Рисарг и плацебо соответственно. Одновременное повышение уровня АЛТ или уровня АСТ более чем в три раза выше ВГН и концентрации общего билирубина более чем в два раза выше ВГН, с нормальным уровнем щелочной фосфатазы и при отсутствии холестаза наблюдалось у 6 пациентов (4 пациента в исследовании A2301 [MONALEESA-2], нормализация показателей происходила в течение 154 дней; и 2 пациента в исследовании F2301 [MONALEESA-3], нормализация показателей происходила в течение 121 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата Рисарг). Подобных случаев не наблюдалось в исследовании E2301 (MONALEESA-7).

О временной отмене приема и/или коррекции дозы в связи с гепатобилиарной токсичностью сообщалось у 12,3% пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой

исследуемой комбинацией, главным образом, из-за повышения активности АЛТ (7,9%) и/или повышения активности АСТ (7,3%). Досрочное прекращение лечения в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией, обусловленное нарушениями ФТП или гепатотоксичностью, отмечалось в 2,4% случаев по сравнению с 0,3% случаев, соответственно (см. разделы 4.2 и 4.4).

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы увеличение уровня АЛТ или АСТ 3 или 4 степени наблюдалось в 70,9% (90/127) случаев в течение первых 6 месяцев лечения. Среди пациентов с увеличением уровня АЛТ/АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития этой реакции составляла 92 дня в группе лечения препаратом Рисарг в любой исследуемой комбинации. Медиана времени до разрешения этой реакции (до нормализации или ≤ 2 степени) составляла 21 день в группе лечения препаратом Рисарг в любой исследуемой комбинации.

Удлинение интервала QT

В исследовании III фазы с участием пациентов с ранним раком молочной железы у 5,3 % пациентов в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, и у 1,4 % пациентов в группе, применявшей только ИА, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT. В группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, случаи удлинения интервала QT были представлены главным образом удлинением QT на ЭКГ (4,3 %), что было единственной подтвержденной нежелательной реакцией на препарат Рисарг. Прерывания терапии препаратом были зарегистрированы у 1,1 % пациентов, получавших препарат Рисарг, в связи с удлинением интервала QT на ЭКГ и обмороками. Коррекция дозы была зарегистрирована у 0,1 % пациентов, получавших препарат Рисарг, в связи с удлинением интервала QT на ЭКГ.

Централизованный анализ данных ЭКГ выявил у 10 пациентов (0,4 %) и у 4 пациентов (0,2 %) по крайней мере один эпизод интервала QTcF > 480 мс после исходного уровня для группы, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, и группы, применявшей только ИА, соответственно. Среди пациентов, у которых удлинение интервала QTcF составило > 480 мс в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, медиана времени до возникновения явления составила 15 дней, и эти изменения были обратимыми при прерывании лечения и/или коррекции дозы. Изменение интервала QTcF > 60 мс по

сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 19 пациентов (0,8 %) в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, а интервал QTcF > 500 мс после исходного уровня наблюдался у 3 пациентов (0,1 %) в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА.

В исследовании E2301 (MONALEESA-7) у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы наблюдаемое среднее увеличение QTcF от исходного уровня было приблизительно на 10 мс выше в подгруппе тамоксифена в сочетании с плацебо по сравнению с подгруппой плацебо в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы, что указывает на то, что тамоксифен сам по себе способен вызывать удлинение интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. В группе плацебо отмечалось увеличение >60 мс от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов, получавших тамоксифен, и ни у одного из пациентов, получавших нестероидные ингибиторы ароматазы (см. раздел 5.2). Увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня наблюдалось 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. Совместное применение препарата Рисарг и тамоксифена не рекомендуется (см. раздел 5.1).

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы у 9,3% пациентов из группы, получавших лечение препаратом Рисарг совместно с ингибитором ароматазы или фулвестрантом и у 3,5% пациентов из группы, получавших плацебо совместно с ингибитором ароматазы или фулвестрантом наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в т.ч. удлиненный интервал QT на ЭКГ, синкопе). Обзор данных ЭКГ показал, что у 15 пациентов (1,4%) значение QTcF после исходного уровня составляло >500 мс, у 61 пациента (5,8%) отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось. Сообщалось о временной отмене приема / коррекции дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморока) у 2,9% пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг совместно с ингибитором ароматазы или фулвестрантом.

Анализ данных ЭКГ показал, что у 55 пациентов (5,2%) и 12 пациентов (1,5%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мс после начала терапии в группе,

получавшей лечение препаратом Рисарг совместно с ингибитором ароматазы или фулвестрантом и в группе, получавшей лечение плацебо совместно с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мс, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит

В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ранним раком молочной железы ИЗЛ было зарегистрировано у 1 пациента (1-я степень) в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, при этом в группе, применявшей только ИА, таких случаев не было. Пневмонит (любой степени, 0,6 % по сравнению с 0,4 %) был зарегистрирован в группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, и в группе, применявшей только ИА, соответственно, с 2 явлениями 3 степени в группе ИА. В группе, применявшей препарат Рисарг совместно с ИА, не было зарегистрировано ни одного случая пневмонита 3 степени. В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы 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 (любой степени, 0,6% по сравнению с 0,4%) был зарегистрирован в группах, применявших препарат Рисарг и плацебо, соответственно, с отсутствием явлений 3/4-й степени в какой-либо группе лечения. При применении препарата Рисарг в пострегистрационном периоде наблюдались дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита.

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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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:

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

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

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

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

Электронная почта: info@ampra.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, снижению пролиферации и старению клеток в моделях 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 положительного по рецепторам эстрогена рака молочной железы комбинация рибоциклиба и ингибиторов ароматазы (например, летрозол) приводила к более выраженному ингибированию опухолевого роста по сравнению с каждым препаратом в отдельности. При применении у пациентов рибоциклиб также может быть иммуномодулятором, снижающим количество регуляторных Т-лимфоцитов и относительный уровень CD3+ Т-лимфоцитов. 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/л

(16,9 нг/мл), которая обеспечивает 50% ингибирование (IC_{50}) соответственно.

В исследованиях на клеточных линиях рибоциклиб ингибирует CDK4/6-опосредованное фосфорилирование белка Rb при средней IC_{50} , составляющей 0,06 мкмоль/л (26 нг/мл). Рибоциклиб останавливает прогрессию клеточного цикла в фазе G1/S при средней IC_{50} , составляющей 0,11 мкмоль/л (47,8 нг/мл) (определено методом проточной цитометрии). Рибоциклиб также ингибирует пролиферацию клеток при значении IC_{50} , составляющем 0,8 мкмоль/л (34,8 нг/мл) (оценено по степени интеркаляции бромодезоксиуридина (BrdU)). Сходные значения IC_{50} , 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. Данный анализ позволил предположить, что рибоциклиб вызывал зависимое от концентрации увеличение интервала QTc.

У пациентов с ранним раком молочной железы расчетное среднее геометрическое изменение интервала QT относительно исходного уровня для начальной дозы препарата Рисарг 400 мг в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы составляло 10,00 мс (90% ДИ: 8,0, 11,9) при среднем геометрическом значении C_{max} в равновесном состоянии (см. раздел 4.4).

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы после приема рибоциклиба в рекомендуемой дозе 600 мг в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рассчитанное среднее изменение QTcF относительно исходного значения составляло 22,00 мс [90% ДИ: 20,56, 23,44] и 23,7 мс [90%

ДИ: 22,31, 25,08], соответственно, при геометрическом среднем значении C_{max} в равновесном состоянии, по сравнению с 34,7 мс [90% ДИ: 31,64, 37,78] для комбинации рибоциклиба с тамоксифеном (см. раздел 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Ранний рак молочной железы

Исследование CLEE011O12301C (NATALEE)

Препарат Рисарг оценивался в рандомизированном, открытом, многоцентровом клиническом исследовании III фазы при лечении женщин в пре-/постменопаузе и мужчин с HR-положительным, HER2-отрицательным ранним раком молочной железы с анатомической стадией II или III независимо от поражения лимфатических узлов с высоким риском рецидива в комбинации с ингибитором ароматазы (ИА, летрозол или анастрозол) по сравнению с терапией только ИА, который был:

- Стадии IIВ-III или
- Стадии IIА, который был:
 - с поражением лимфатических узлов или
 - без поражения лимфатических узлов, с:
 - с 3-й степенью злокачественности или
 - со 2-й степенью злокачественности, с одним из критериев ниже:
 - $Ki67 \geq 20 \%$
 - высокий риск по данным геномного профилирования.

Женщины в пременопаузе и мужчины также получали гозерелин. Согласно критериям TNM в исследование NATALEE включали пациентов с любым поражением лимфатических узлов, а также пациентов без поражения лимфоузлов при выполнении одного из следующих условий (i-iii): (i) с опухолью размером > 5 см (ii) с опухолью размером 2-5 см и со 2-й степенью злокачественности (и высоким геномным риском или $Ki67 \geq 20 \%$), или (iii) с 3-й степенью злокачественности.

В общей сложности 5101 пациент, включая 20 пациентов мужского пола, был рандомизирован в соотношении 1:1 для получения препарата Рисарг в дозе 400 мг и ИА (n=2549) либо только ИА (n=2552). Рандомизация для получения лечения была стратифицирована по анатомической стадии (II [n=2154 (42,2 %)] по сравнению с

III [n=2947 (57,8 %)], предшествующему лечению (неoadъювантная/адъювантная химиотерапия, да [n=4432 (86,9 %)] или нет [n=669 (13,1 %)]), менопаузальному статусу (женщины в пременопаузе и мужчины [n=2253 (44,2 %)] по сравнению с женщинами в постменопаузе [n=2848 (55,8 %)] и региону (Северная Америка/Западная Европа/Океания [n=3128 (61,3 %)] по сравнению с остальными странами мира [n=1973 (38,7 %)]). Препарат Рисарг назначали внутрь в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом в лечении на 7 дней в комбинации с летрозолом 2,5 мг или анастрозолом 1 мг внутрь один раз в сутки в течение 28 дней. Гозерелин вводили в дозе 3,6 мг в виде инъекционного подкожного имплантата, вводимого на 1-й день каждого 28-дневного цикла. Терапия препаратом Рисарг продолжалась до завершения 3-летнего курса лечения с даты рандомизации (приблизительно 39 циклов).

Медиана возраста пациентов, включенных в это исследование, составляла 52 года (диапазон от 24 до 90 лет). 15,2 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 123 пациента (2,4 %) в возрасте 75 лет и старше. Включенные пациенты были европеоидной расы (73,4 %), монголоидной расы (13,2 %) и негроидной расы или афроамериканцами (1,7 %). У всех пациентов общесоматический статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. В общей сложности 88,2 % пациентов получали химиотерапию в неoadъювантном или адъювантном режиме и 71,6 % получали гормональную терапию в неoadъювантном или адъювантном режиме в течение 12 месяцев до включения в исследование.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ), определяемая как время от рандомизации до первого возникновения: локального инвазивного рецидива рака молочной железы, регионарного инвазивного рецидива, отдаленного рецидива, смерти (по любой причине), контралатерального инвазивного рака молочной железы или второго первичного инвазивного рака органа, отличного от молочной железы (исключая базальный и плоскоклеточный рак кожи).

Первичная конечная точка исследования была достигнута при первичном анализе (срез данных от 11 января 2023). Статистически значимое улучшение показателей ВБИЗ (ОР: 0,748, 95 %, ДИ: 0,618, 0,906; односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение p 0,0014) было показано у пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с ИА, по сравнению с пациентами, получавшими только ИА. Согласованные результаты наблюдались в ключевых подгруппах по анатомической стадии, менопаузальному статусу,

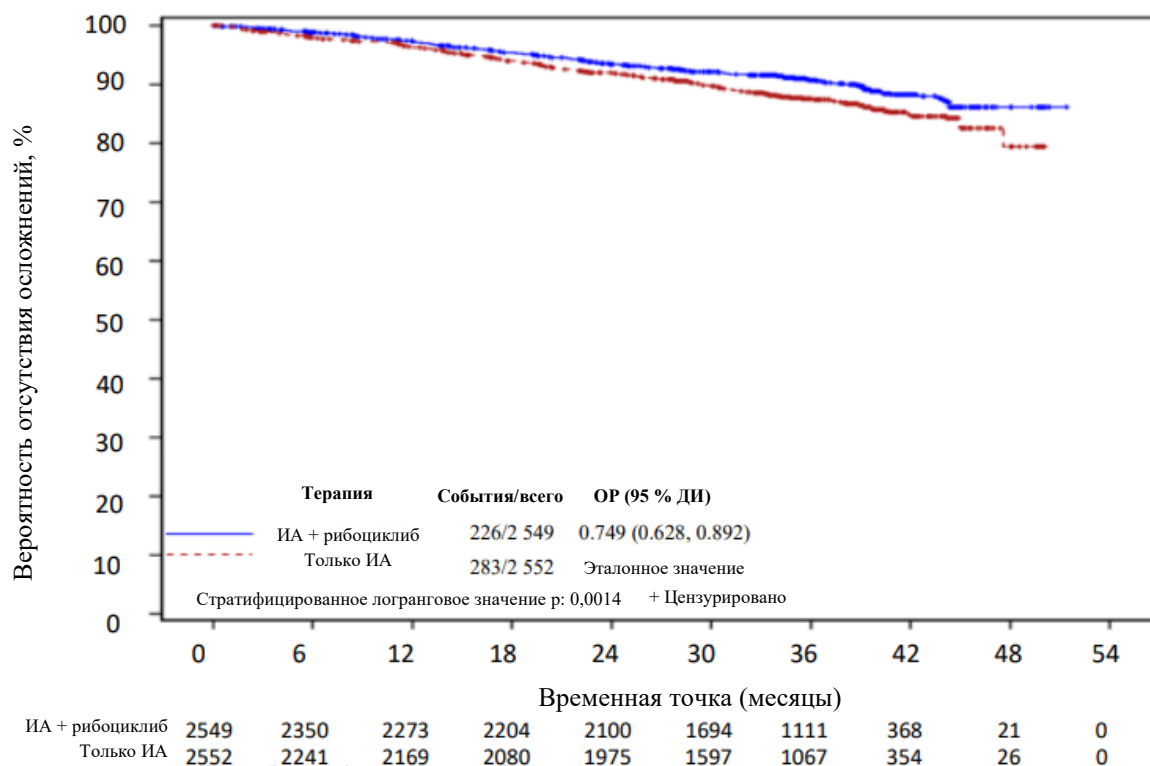
региону, статусу поражения лимфатических узлов, возрасту, расе и предшествующей адъювантной/неoadъювантной химиотерапии или гормональной терапии.

Данные последующего анализа (срез данных от 21 июля 2023) обобщены в таблице 12, кривая Каплана-Мейера для ВБИЗ представлена на рисунке 1. Медиана продолжительности лечения на момент окончательного анализа ВБИЗ составляла приблизительно 30 месяцев со средним временем наблюдения для ВБИЗ 33,3 месяца в двух группах исследования. Данные по общей выживаемости (ОВ) остаются незрелыми. Всего умерло 172 пациента (3,5%) (83/2525 в группе рибоциклиба по сравнению с 89/2442 в группе только ИА, ОР 0,892, 95% ДИ: 0,661, 1,203).

Таблица 12 NATALEE - Результаты оценки эффективности (ВБИЗ), основанные на оценке исследователем (FAS) (дата окончания сбора данных 21 июля 2023 г.)

	Рисарг + ИА* N=2549	ИА N=2552
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ^a)		
Число пациентов с явлением (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,749 (0,628, 0,892)	
Значение p ^b	0,0006	
ВБИЗ через 36 месяцев (% , 95 % ДИ)	90,7 (89,3, 91,8)	87,6 (86,1, 88,9)
ДИ = доверительный интервал; N = число пациентов		
^a ВБИЗ, определяемая как время от рандомизации до первого возникновения: локального инвазивного рецидива рака молочной железы, регионарного инвазивного рецидива, отдаленного рецидива, смерти (по любой причине), контралатерального инвазивного рака молочной железы или второго первичного инвазивного рака органа, отличного от молочной железы (исключая базальный и плоскоклеточный рак кожи).		
^b Значение p получено из одностороннего стратифицированного логрангового критерия.		
* Летрозол или анастрозол		

Рисунок 1 NATALEE - График Каплана-Мейера для ВБИЗ, основанный на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 21 июля 2023 г.)



ИА = ингибитор ароматазы (летрозол или анастрозол)

Значение p из стратифицированного логрангового критерия является односторонним.

Наблюдалось 204 (8,0%) события выживаемости без отдаленного метастазирования (ВБОМ) в группе Рисарг + ИА по сравнению с 256 (10%) событиями в группе только ИА (ОР: 0,749, 95% ДИ: 0,623, 0,900).

Распространенный рак молочной железы

Исследование CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Препарат Рисарг оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы при лечении женщин в постменопаузе с положительным по гормональному рецептору, HER2-отрицательным, распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали терапию по поводу прогрессирующего заболевания, в комбинации с летрозолом по сравнению с летрозолом по отдельности.

В общей сложности 668 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Рисарг 600 мг и летрозолола (n=334) или плацебо и летрозолола (n=334) и стратифицированы в зависимости от наличия метастазов в печени и/или легких (да [n=292 (44 %)] или нет [n=376 (56 %)]). Демографические и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между исследуемыми группами. Препарат Рисарг назначали внутрь в дозе 600 мг в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом в лечении на 7 дней в комбинации с летрозолом 2,5 мг один раз в сутки в течение 28 дней. Пациентам не разрешалось переходить с плацебо на препарат Рисарг во время исследования или после прогрессирования заболевания.

Медиана возраста пациентов, включенных в это исследование, составляла 62 года (диапазон от 23 до 91 года). 44,2 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 69 пациентов старше 75 лет. Включенные пациенты были европеоидной расы (82,2 %), монголоидной расы (7,6 %) и негроидной расы (2,5 %). У всех пациентов общесоматический статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. В группе препарата Рисарг 46,6 % пациентов получали химиотерапию в неоадьювантном или адьювантном режиме, 51,3 % получали антигормональную терапию в неоадьювантном или адьювантном режиме до начала исследования. 34,1 % пациентов имели статус *de novo*. У 22,0 % пациентов было заболевание только костей, а у 58,8 % пациентов - заболевание внутренних органов. Пациенты, ранее получавшие (нео)адьювантную терапию анастрозолом или летрозолом, должны были завершить эту терапию по крайней мере за 12 месяцев до рандомизации в исследование.

Первичный анализ

Первичная конечная точка исследования была достигнута в ходе запланированного промежуточного анализа, проведенного после достижения 80 % целевых явлений выживаемости без прогрессирования (ВБП) с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST в. 1.1), основанных на оценке исследователя в полной популяции (все рандомизированные пациенты) и подтвержденных заслепленной независимой центральной рентгенологической оценкой.

Результаты оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с летрозолом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо совместно с летрозолом, в популяции

полного анализа (отношение рисков 0,556, 95 % ДИ: 0,429, 0,720, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение p 0,00000329) с клинически значимым терапевтическим эффектом.

Показатели общего состояния здоровья/качества жизни (КЖ) не выявили значимой разницы между группой, получавшей Рисарг + летрозол, и группой, получавшей плацебо + летрозол.

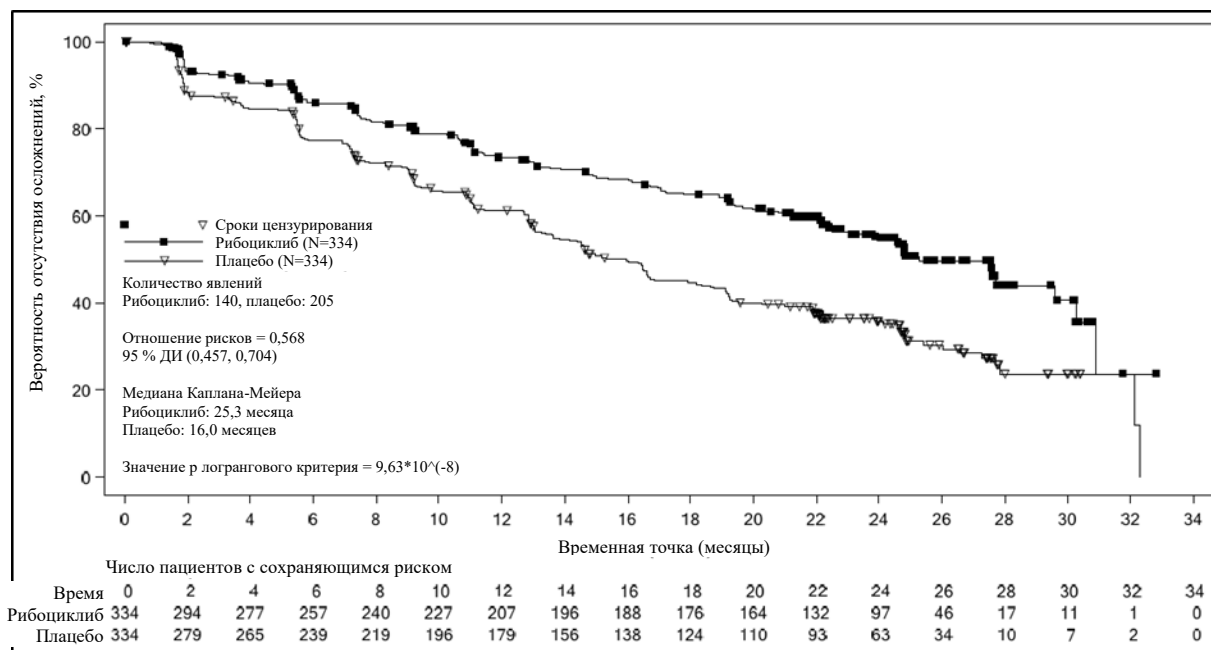
Более подробное обновление данных по эффективности (по состоянию на 2 января 2017 г.) представлено в таблицах 13 и 14.

Медиана ВБП составила 25,3 месяца (95 % ДИ: 23,0, 30,3) у пациентов, получавших рибоциклиб + летрозол, и 16,0 месяцев (95 % ДИ: 13,4, 18,2) у пациентов, получавших плацебо + летрозол. По оценкам, у 54,7 % пациентов, получавших рибоциклиб + летрозол, прогрессирование заболевания не наблюдалось через 24 месяца по сравнению с 35,9 % в группе плацебо + летрозол.

Таблица 13 MONALEESA-2 - Результаты оценки эффективности (ВБП), основанные на рентгенологической оценке исследователя (дата окончания сбора данных 2 января 2017 г.)

	Обновленный анализ	
	Рисарг + летрозол N=334	Плацебо + летрозол N=334
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,568 (0,457-0,704)	
Значение р ^а	9,63×10 ⁻⁸	
ДИ = доверительный интервал; N = число пациентов		
^а Значение р получено из одностороннего стратифицированного логрангового критерия.		

Рисунок 2 MONALEESA-2 - График Каплана-Мейера для ВБП, основанный на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 2 января 2017 г.)



Была проведена серия предварительно запланированных анализов ВБП в подгруппах на основе прогностических факторов и исходных характеристик для исследования внутренней согласованности терапевтического эффекта. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в пользу комбинации Рисарг + летрозол наблюдалось во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, расы, предшествующей адъювантной или неоадъювантной химиотерапии или гормональной терапии, поражения печени и/или легких и метастатического поражения только костей. Это было выражено у пациентов с метастазами в печень и/или легкие (ОР 0,561 [95 % ДИ: 0,424, 0,743], медиана выживаемости без прогрессирования [мВБП] составила 24,8 месяца в группе препарата Рисарг + летрозол и 13,4 месяцев в группе только летрозол) или без метастазов в печень и/или легкие (ОР 0,597 [95 % ДИ: 0,426, 0,837], мВБП 27,6 месяцев и 18,2 месяцев).

Обновленные результаты по общему ответу и частоте клинической пользы приведены в таблице 14.

Таблица 14 MONALEESA-2 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКП), основанные на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 2 января 2017 г.)

Анализ	Рисарг + летрозол (%, 95 % ДИ)	Плацебо + летрозол (%, 95 % ДИ)	Значение p ^c
Популяция полного анализа	N=334	N=334	
Частота общего ответа^a	42,5 (37,2, 47,8)	28,7 (23,9, 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Частота клинической пользы^b	79,9 (75,6, 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания	n=257	n=245	
Частота общего ответа^a	54,5 (48,4, 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Частота клинической пользы^b	80,2 (75,3, 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

^a ЧОО: Частота общего ответа = доля пациентов с полным ответом + частичным ответом
^b ЧКП: Частота клинической пользы = доля пациентов с полным ответом + частичным ответом (+ стабильное заболевание или неполный ответ/непрогрессирующее заболевание ≥ 24 недель)
^c Значения p получены с помощью одностороннего критерия хи-квадрат с поправкой Кохрана–Мантеля–Хензеля.

Итоговый анализ ОВ

Результаты этого итогового анализа ОВ для всей исследуемой популяции представлены в таблице 15 и на рисунке 3.

Таблица 15. MONALEESA-2 - Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.)

Общая выживаемость, общая исследуемая популяция	Рисарг + летрозол N=334	Плацебо + летрозол N=334
Число явлений – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ)	63,9 (52,4, 71,0)	51,4 (47,2, 59,7)
Отношение рисков ^a (95 % ДИ)	0,765 (0,628, 0,932)	
Значение p ^b	0,004	
Частота отсутствия событий ОВ, (%) (95 % ДИ)		
24 месяца	86,6 (82,3, 89,9)	85,0 (80,5, 88,4)

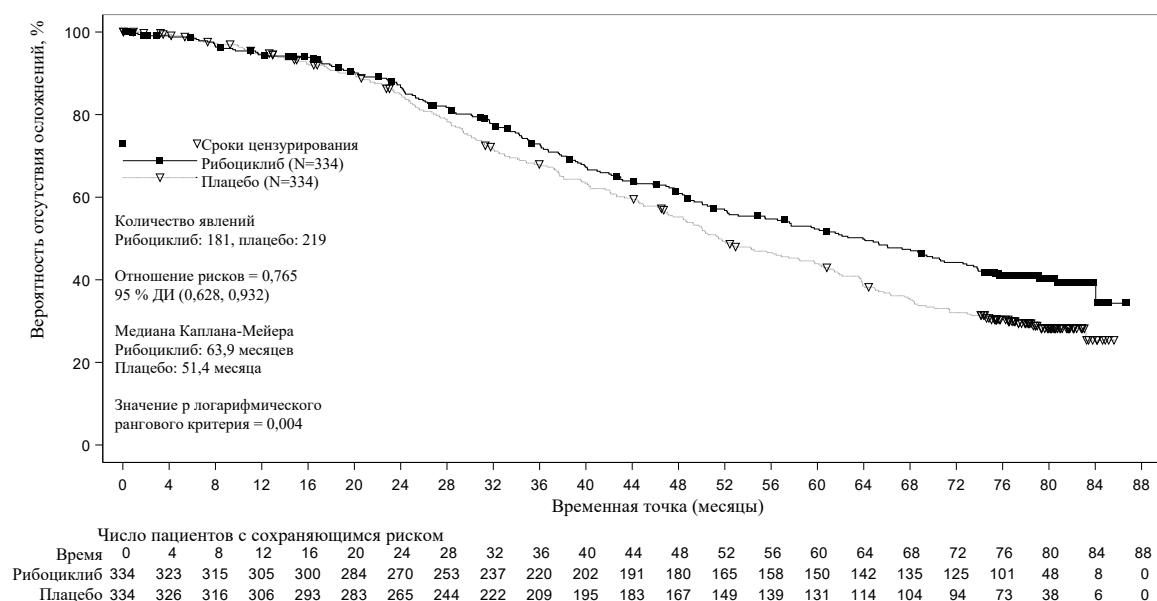
Общая выживаемость, общая исследуемая популяция	Рисарг + летрозол N=334	Плацебо + летрозол N=334
60 месяцев	52,3 (46,5, 57,7)	43,9 (38,3, 49,4)
72 месяца	44,2 (38,5, 49,8)	32,0 (26,8, 37,3)

ДИ — доверительный интервал

^a Отношение рисков получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

^b Значение p получено из одностороннего логрангового критерия ($p < 0,0219$, что свидетельствует о более высокой эффективности). Стратификация проводится по статусу метастазирования в легкие и/или печень в соответствии с интерактивной технологией рандомизации (IRT).

Рисунок 3. MONALEESA-2 - График Каплана-Мейера для ОБ в общей популяции (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.)



Логранговый критерий и модель пропорциональных рисков Кокса стратифицированы по метастазам в печень и/или легкие в соответствии с IRT.

Одностороннее значение p получено из стратифицированного логрангового критерия.

Исследование CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Препарат Рисарг оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы при лечении женщин в пре- и перименопаузе с положительным по гормональному рецептору, HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы в комбинации с

нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) или тамоксифеном + гозерелином по сравнению с плацебо в комбинации с НСИА или тамоксифеном + гозерелином. Пациенты в исследовании MONALEESA-7 ранее не получали эндокринной терапии при распространенном раке молочной железы.

В общей сложности 672 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Рисарг 600 мг + НСИА/тамоксифен + гозерелин (n=335) либо плацебо + НСИА/тамоксифен + гозерелин (n=337), со стратификацией в соответствии с: наличием метастазов в печень и/или легкие (да [n=344 (51,2 %)] или нет [n=328 (48,8 %)]), предшествующей химиотерапией по поводу прогрессирующего заболевания (да [n=120 (17,9 %)] или нет [n=552 (82,1 %)]) и партнером по комбинации в рамках эндокринной терапии (НСИА и гозерелин [n=493 (73,4 %)] в сравнении с тамоксифеном и гозерелином [n=179 (26,6 %)]). Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между группами исследования. Препарат Рисарг применяли внутрь в дозе 600 мг ежедневно в течение 21 дня подряд с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с НСИА (летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг) или тамоксифеном (20 мг) внутрь один раз в сутки в течение 28 дней и гозерелином (3,6 мг) подкожно каждые 28 дней, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Пациентам не разрешалось переходить с плацебо на препарат Рисарг во время исследования или после прогрессирования заболевания. Смена партнера по комбинации в рамках эндокринной терапии также не разрешалась.

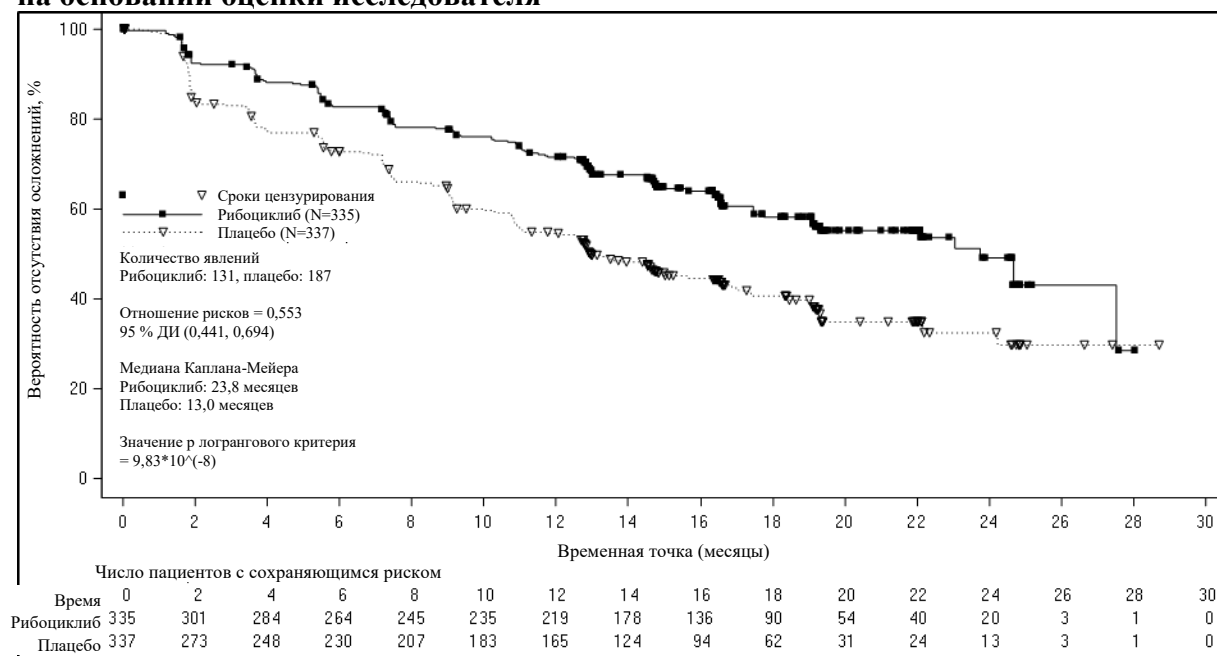
Пациенты, включенные в это исследование, имели медиану возраста 44 года (диапазон от 25 до 58 лет), 27,7 % пациентов были моложе 40 лет. Большинство включенных пациентов были европеоидной расы (57,7 %), монголоидной расы (29,5 %) или негроидной расы (2,8 %), и почти у всех пациентов (99,0 %) исходный общесоматический статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. До включения в исследование из этих 672 пациентов 14 % пациентов ранее получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания, 32,6 % пациентов получали химиотерапию в качестве адъювантной терапии и 18,0 % в качестве неоадъювантной терапии; 39,6 % получали эндокринную терапию в качестве адъювантной терапии и 0,7 % в качестве неоадъювантной терапии. В исследовании E2301 у 40,2 % пациентов было метастатическое заболевание *de novo*, у 23,7 % - заболевание только костей и у 56,7 % - заболевание внутренних органов.

Исследование достигло первичной конечной точки при первичном анализе, проведенном после достижения 318 событий выживаемости без прогрессирования (ВБП) согласно оценке исследователя с использованием критериев RECIST в. 1.1 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты). Первичные результаты оценки эффективности были подтверждены результатами ВБП на основании заслепленной независимой центральной рентгенологической оценки. Медиана периода последующего наблюдения на момент первичного анализа ВБП составила 19,2 месяца.

В общей популяции участников исследования результаты оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших Рисарг + НСИА/тамоксифен + гозерелин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + НСИА/тамоксифен + гозерелин (отношение рисков 0,553, 95 % ДИ: 0,441, 0,694, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение $p = 9,83 \times 10^{-8}$) с клинически значимым терапевтическим эффектом. Медиана ВБП составила 23,8 месяцев (95 % ДИ: 19,2, Н/О) у пациентов, получавших Рисарг + НСИА/тамоксифен + гозерелин, и 13,0 месяцев (95 % ДИ: 11,0, 16,4) у пациентов, получавших плацебо + НСИА/тамоксифен + гозерелин.

Распределение ВБП показано на кривой Каплана-Мейера для ВБП на рисунке 4.

Рисунок 4 MONALEESA-7 - График Каплана-Мейера для ВБП в общей популяции на основании оценки исследователя



Результаты оценки ВБП, основанные на ~~заслепленной независимой центральной~~ рентгенологической оценке случайно выбранной подгруппы примерно из 40 % рандомизированных пациентов, подтверждали результаты первичной оценки эффективности, основанные на оценке исследователя (отношение рисков 0,427; 95 % ДИ: 0,288, 0,633).

На момент первичного анализа ВБП данные об общей выживаемости не были достоверными: 89 (13 %) случаев смерти (ОР 0,916 [95 % ДИ: 0,601, 1,396]).

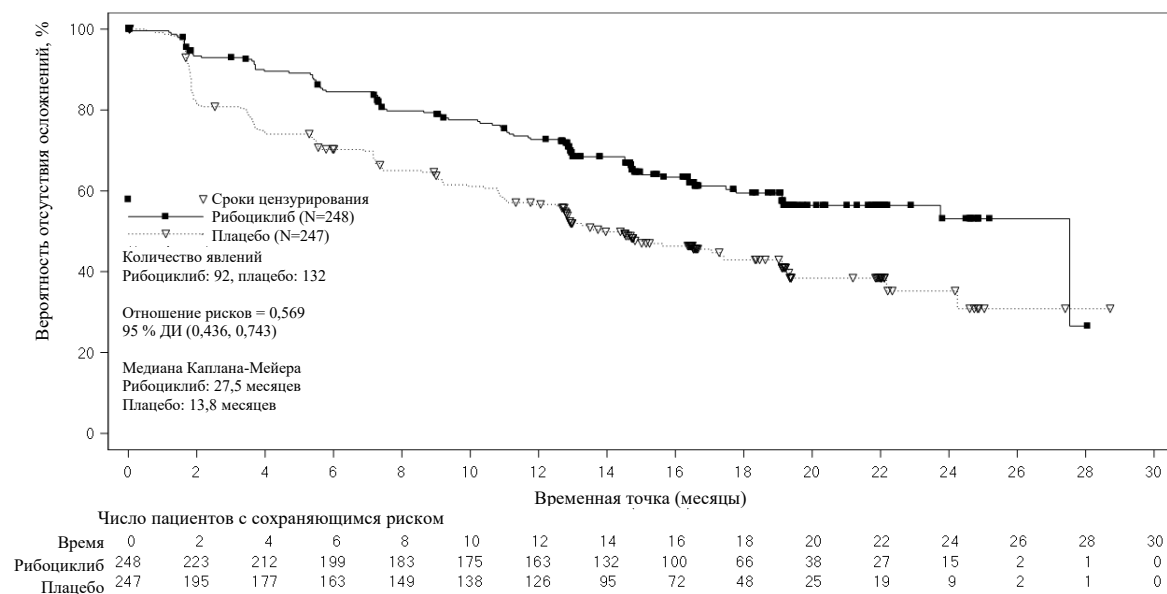
Частота общего ответа (ЧОО) по оценке исследователя по критериям RECIST версии 1.1 в группе препарата Рисарг была выше (40,9 %; 95 % ДИ: 35,6, 46,2) по сравнению с группой плацебо (29,7 %; 95 % ДИ: 24,8, 34,6, $p=0,00098$). Наблюдаемая частота клинической пользы (ЧКП) в группе препарата Рисарг была выше (79,1 %; 95 % ДИ: 74,8:83,5) по сравнению с группой плацебо (69,7 %; 95 % ДИ: 64,8:74,6, $p=0,002$).

При предварительно запланированном анализе в подгруппах 495 пациентов, получавших препарат Рисарг или плацебо в комбинации с НСИА + гозерелин, медиана ВБП составила 27,5 месяцев (95 % ДИ: 19,1, Н/О) в подгруппе, получавшей препарат Рисарг + НСИА, и 13,8 месяцев (95 % ДИ: 12,6, 17,4) в подгруппе, получавшей плацебо + НСИА [ОР: 0,569; 95 % ДИ: 0,436, 0,743]. Результаты оценки эффективности приведены в таблице 16, а кривые Каплана-Мейера для ВБП - на рисунке 5.

Таблица 16. MONALEESA-7 - Результаты оценки эффективности (ВБП) у пациентов, получавших НСИА

	Рисарг + НСИА + гозерелин N=248	Плацебо + НСИА + гозерелин N=247
Выживаемость без прогрессирования ^a		
Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ)	27,5 (19,1, Н/О)	13,8 (12,6 – 17,4)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,569 (0,436, 0,743)	
ДИ = доверительный интервал; N = число пациентов; Н/О = не оценивали.		
^a ВБП, основанная на рентгенологической оценке исследователя		

Рисунок 5. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для ВБН, основанный на оценке исследователя, у пациентов, получавших НСИА



Результаты оценки эффективности по частоте общего ответа (ЧОО) и частоте клинической пользы (ЧКП) по оценке исследователя по критериям RECIST версии 1.1 представлены в таблице 17.

Таблица 17. MONALEESA-7 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКП), основанные на оценке исследователя, у пациентов, получавших НСИА

Анализ	Рисарг + НСИА + гозерелин (%, 95 % ДИ)	Плацебо + НСИА + гозерелин (%, 95 % ДИ)
Популяция полного анализа	N=248	N=247
Частота общего ответа (ЧОО) ^a	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
Частота клинической пользы (ЧКП) ^b	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания	n=192	n=199
Частота общего ответа ^a	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
Частота клинической пользы ^b	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)

^a ЧОО: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом
^b ЧКП: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом + (стабильное заболевание или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания ≥ 24 недель)

Результаты в подгруппе Рисарг + НСИА были сопоставимыми в зависимости от возраста, расы, предшествующей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии или гормональной терапии, поражения печени и/или легких и метастатического заболевания только костей.

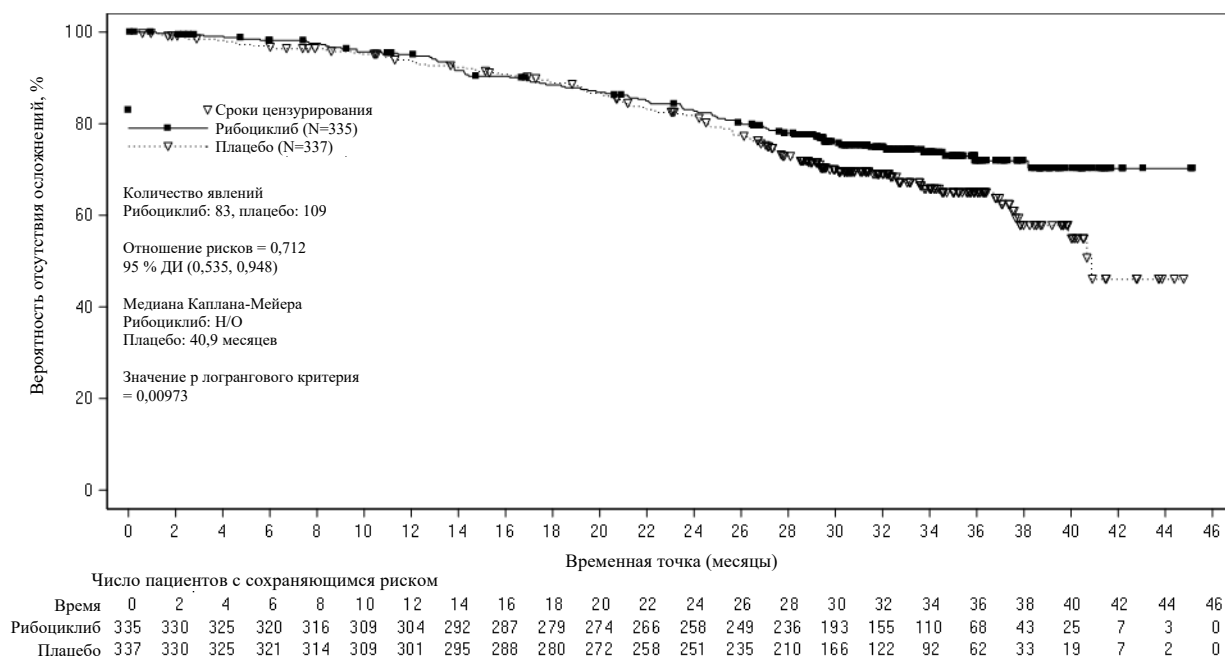
Более подробное обновление данных об ~~общей выживаемости~~ (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.) представлено в таблице 18 и на рисунках 6 и 7.

Во втором анализе ОВ исследование достигло ключевой вторичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое увеличение ОВ.

Таблица 18. MONALEESA-7 – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)

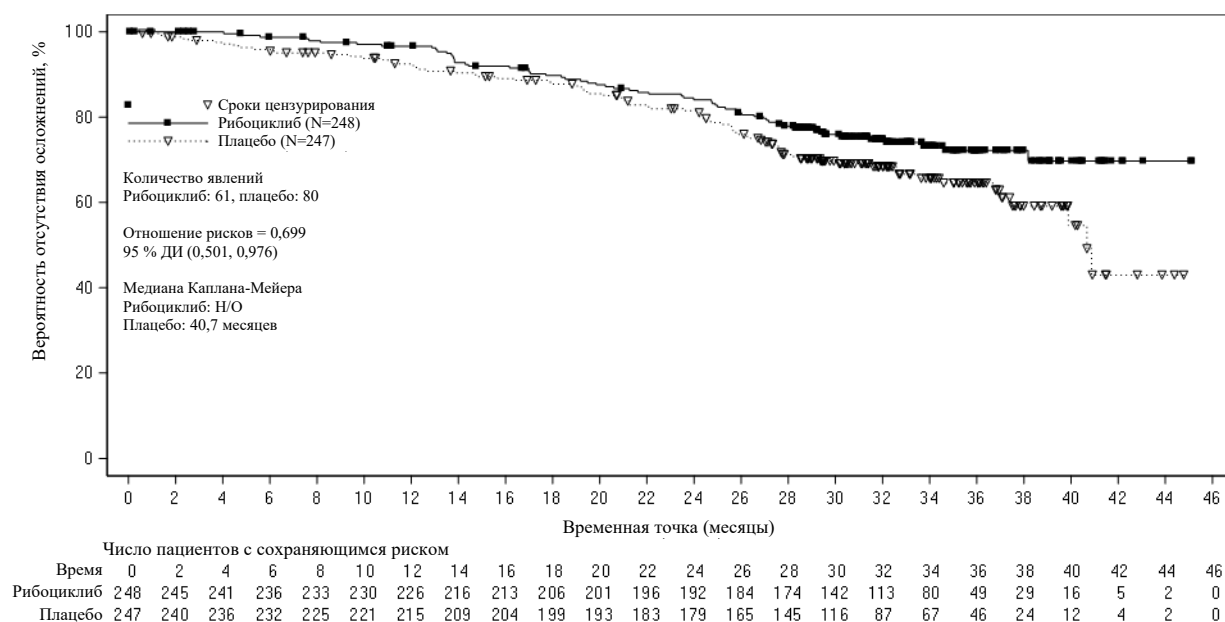
	Обновленный анализ	
Общая выживаемость, общая исследуемая популяция	Рисарг 600 мг N=335	Плацебо, N = 337
Число явлений – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	40,9 (37,8, Н/О)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,712 (0,535, 0,948)	
Значение р ^а	0,00973	
Общая выживаемость, подгруппа НСИА	Рисарг 600 мг n=248	Плацебо n=247
Число явлений – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	40,7 (37,4, Н/О)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,699 (0,501, 0,976)	
ДИ = доверительный интервал; Н/О = не оценивали, N = число пациентов		
а Значение р получено из одностороннего логрангового критерия, стратифицированного по метастазированию в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату-партнеру в комбинации в рамках эндокринной терапии согласно IRT.		

Рисунок 6. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для итогового анализа ОВ (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)



Логранговый критерий и модель Кокса стратифицированы по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату-партнеру в комбинации в рамках эндокринной терапии согласно IRT

Рисунок 7. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для итогового анализа ОВ у пациентов, получавших НСИА (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)



Отношение рисков основано на нестратифицированной модели Кокса.

Кроме того, вероятность прогрессирования при следующей линии терапии или смерти (ВБП2) у пациентов, которые ранее получали рибоциклиб в исследовании, была ниже по сравнению с пациентами в группе плацебо с ОР 0,692 (95 % ДИ: 0,548, 0,875) в общей исследуемой популяции. Медиана ВБП2 составила 32,3 месяца (95 % ДИ: 27,6, 38,3) в группе плацебо и не была достигнута (95 % ДИ: 39,4, Н/О) в группе рибоциклиба. Аналогичные результаты наблюдались в подгруппе НСИА: ОР 0,660 (95 % ДИ: 0,503, 0,868), медиана ВБП2 32,3 месяца (95 % ДИ: 26,9, 38,3) в группе плацебо по сравнению с не достигнутым ОР (95 % ДИ: 39,4, Н/О) в группе рибоциклиба.

Исследование CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Препарат Рисарг оценивали в рандомизированном в соотношении 2:1 двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы у 726 мужчин и женщин в постменопаузе с положительным по гормональному рецептору, HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали эндокринной терапии или получили только одну линию в комбинации с фулвестрантом по сравнению с монотерапией фулвестрантом.

Медиана возраста пациентов, включенных в это исследование, составляла 63 года (диапазон от 31 до 89 лет). 46,7 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 13,8 % пациентов в возрасте 75 лет и старше. Включенные пациенты были европеоидной (85,3 %), монголоидной (8,7 %) или негроидной расы (0,7 %), и почти у всех пациентов (99,7 %) общесоматический статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. В это исследование были включены пациенты первой и второй линий (из которых у 19,1 % было метастатическое заболевание *de novo*). До включения в исследование 42,7 % пациентов получали химиотерапию в качестве адъювантной терапии и 13,1 % в качестве неоадъювантной терапии, в то время как 58,5 % получали эндокринную терапию в качестве адъювантной терапии и 1,4 % в качестве неоадъювантной терапии, 21 % ранее получали эндокринную терапию по поводу распространенного рака молочной железы. В исследовании F2301 у 21,2 % было заболевание только костей, а у 60,5 % - заболевания внутренних органов.

Первичный анализ

Исследование достигло первичной конечной точки при первичном анализе, проведенном после достижения 361 события выживаемости без прогрессирования (ВБП) согласно оценке

исследователя и при использовании критериев RECIST в. 1.1 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты, дата окончания сбора данных 3 ноября 2017 г.). Медиана периода последующего наблюдения на момент первичного анализа ВБП составила 20,4 месяца.

Первичные результаты оценки эффективности показали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших препарат Рисарг совместно с фулвестрантом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо совместно с фулвестрантом, в популяции полного анализа (отношение рисков 0,593, 95 % ДИ: 0,480, 0,732, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение $p = 4,1 \times 10^{-7}$), при этом относительный риск прогрессирования или смерти, по оценкам, снижался на 41 % в пользу комбинации Рисарг + фулвестрант.

Первичные результаты оценки эффективности были подтверждены выборочной центральной проверкой 40 % подгруппы изображений посредством заслепленной независимой центральной рентгенологической оценки (отношение рисков 0,492; 95 % ДИ: 0,345, 0,703).

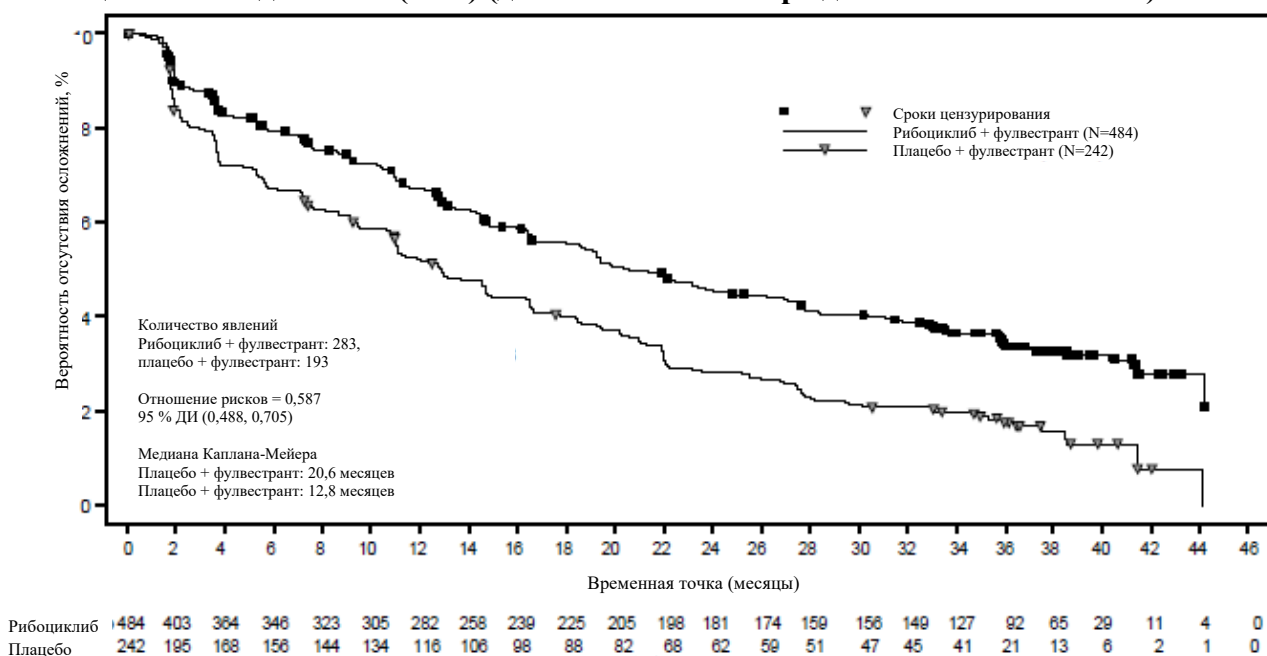
Описательное обновление данных по ВБП было выполнено во время второго промежуточного анализа ОВ, и обновленные результаты ВБП в общей популяции и подгруппах, основанные на предшествующей эндокринной терапии, приведены в таблице 19, кривая Каплана-Мейера - на рисунке 8.

Таблица 19. MONALEESA-3 (F2301) - Обновленные результаты оценки ВБП согласно оценке исследователя (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)

	Препарат Рисарг + фулвестрант N=484	Плацебо + фулвестрант N=242
Выживаемость без прогрессирования. Общая исследуемая популяция		
Число явлений n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,587 (0,488, 0,705)	
Подгруппа, получающая первую линию терапии^a	Препарат Рисарг + фулвестрант n=237	Плацебо + фулвестрант n=128
Число явлений n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,546 (0,415, 0,718)	

Подгруппа, получающая вторую линию терапии или подгруппа с ранним рецидивом ^b	Препарат Рисарг + фулвестрант n=237	Плацибо + фулвестрант n=109
Число явлений n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,571 (0,443, 0,737)	
ДИ — доверительный интервал		
^a Пациенты с раком молочной железы <i>de novo</i> без предшествующей эндокринной терапии и пациенты, у которых произошел рецидив через 12 месяцев после завершения (нео)адъювантной эндокринной терапии.		
^b Пациенты, у которых рецидив заболевания произошел во время адъювантной терапии или в течение 12 месяцев после завершения (нео)адъювантной эндокринной терапии, и пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование после одной линии эндокринной терапии по поводу прогрессирующего заболевания.		

Рисунок 8 MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ВВП, основанный на оценке исследователя (FAS) (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)



Результаты оценки эффективности по частоте общего ответа (ЧОО) и частоте клинической пользы (ЧКП) по оценке исследователя по критериям RECIST в. 1.1 представлены в таблице 20.

Таблица 20 MONALEESA-3 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКП), основанные на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 3 ноября 2017 г.)

Анализ	Рисарг + фулвестрант (%, 95 % ДИ)	Плацебо + фулвестрант (%, 95 % ДИ)
Популяция полного анализа	N=484	N=242
Частота общего ответа (ЧОО)^a	32,4 (28,3, 36,6)	21,5 (16,3, 26,7)
Частота клинической пользы (ЧКП)^b	70,2 (66,2, 74,3)	62,8 (56,7, 68,9)
Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания	n=379	n=181
Частота общего ответа^a	40,9 (35,9, 45,8)	28,7 (22,1, 35,3)
Частота клинической пользы^b	69,4 (64,8, 74,0)	59,7 (52,5, 66,8)
^a ЧОО: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом ^b ЧКП: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом + (стабильное заболевание или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания ≥ 24 недель)		

Отношения рисков, основанные на предварительно определенном анализе в подгруппах пациентов, получавших препарат Рисарг + фулвестрант, показали стабильную пользу в разных подгруппах, включая возраст, предшествующую терапию (ранний или распространенный рак), предшествующую адъювантную/неоадъювантную химиотерапию или гормональную терапию, поражение печени и/или легких и метастатическое заболевание только костей.

Анализ ОВ

Во втором анализе ОВ исследование достигло вторичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое увеличение ОВ.

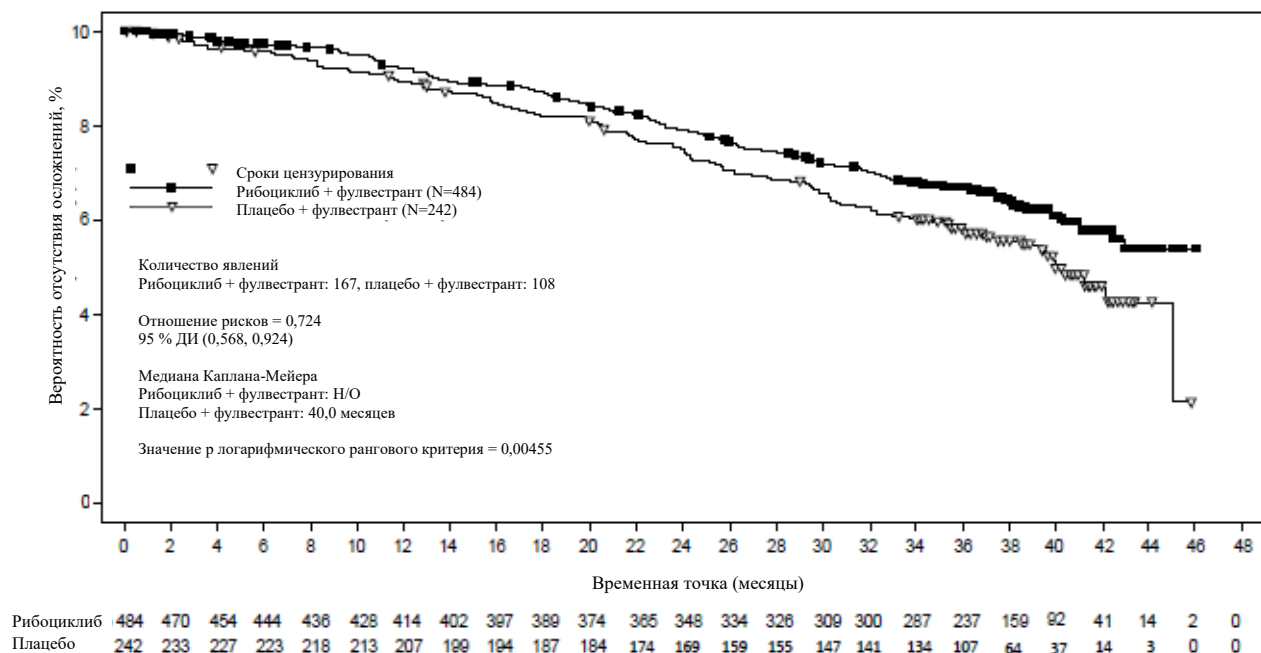
Результаты этого итогового анализа ОВ для всей исследуемой популяции и анализа в подгруппах представлены в таблице 21 и на рисунке 9.

Таблица 21. MONALEESA-3 (F2301) – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)

	Рисарг + фулвестрант	Плацебо + фулвестрант
Общая популяция для исследования	N=484	N=242
Число явлений - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	40 (37, Н/О)
ОР (95 % ДИ) ^a	0,724 (0,568, 0,924)	
Значение p ^b	0,00455	
Подгруппа, получающая	n=237	n=128

исследовательской группы		
первую линию терапии		
Число явлений - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
ОР (95 % ДИ) ^c	0,700 (0,479, 1,021)	
Подгруппа, получающая вторую линию терапии или подгруппа с ранним рецидивом	n=237	n=109
Число явлений - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
ОР (95 % ДИ) ^c	0,730 (0,530, 1,004)	
Н/О = не оценивали		
^a Отношение рисков получено из модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по метастазированию в легкие и/или печень, предшествующей эндокринной терапии.		
^b Одностороннее значение p получено из логрангового критерия, стратифицированного по метастазированию в легкие и/или печень, предшествующей эндокринной терапии согласно IRT. Значение p является односторонним и сравнивается с пороговым значением 0,01129, определенным с помощью альфа-затратной функции Лана-деМетса (О'Брайена-Флеминга) для общего уровня значимости 0,025.		
^c Отношение рисков получено из нестратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.		

Рисунок 9. MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ОБ (популяция полного анализа [FAS]) (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)



Логранговый критерий и модель Кокса стратифицированы по метастазированию в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии по поводу распространенного заболевания и препарату-партнеру по эндокринной комбинации согласно IRT

Время до прогрессирования при следующей линии терапии или смерти (ВВП2) у пациентов в группе препарата Рисарг было больше по сравнению с пациентами в группе плацебо (ОР: 0,670 [95 % ДИ: 0,542, 0,830]) в общей популяции исследования. Медиана ВВП2 составила 39,8 месяца (95 % ДИ: 32,5, Н/О) в группе препарата Рисарг и 29,4 месяца (95 % ДИ: 24,1, 33,1) в группе плацебо.

Пациенты пожилого возраста

Из всех пациентов, получавших препарат Рисарг в исследованиях MONALEESA-2 и MONALEESA-3, репрезентативные доли пациентов составляли пациенты в возрасте ≥ 65 и ≥ 75 лет (см. раздел 5.1). Общих различий в безопасности или эффективности препарата Рисарг между этими пациентами и пациентами более молодого возраста не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

В трех опорных исследованиях (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7) рибоциклиб получали 510 (53,8 %) пациентов с нормальной функцией почек, 341 (36 %) пациент с нарушением функции почек легкой степени и 97 (10,2 %) пациентов с нарушением функции почек средней степени. В исследование не был включен ни один пациент с нарушением функции почек тяжелой степени. Результаты оценки ВВП были сопоставимы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени, получавших рибоциклиб в начальной дозе 600 мг, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Профиль безопасности в целом был одинаковым во всех категориях функции почек (см. раздел 4.8).

Исследование CLEE011A2404 (COMPLEMENT-1)

Препарат Рисарг оценивали в открытом многоцентровом клиническом исследовании IIIb фазы, в котором сравнивали применение рибоциклиба в комбинации с летрозолом у женщин до/после менопаузы и мужчин с HR-положительным, HER2-отрицательным, распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали гормональной терапии по поводу прогрессирующего заболевания. Женщины в пременопаузе и мужчины также получали гозерелин или лейпролид.

В исследовании приняли участие 3246 пациентов, в том числе 39 пациентов мужского пола, которые получали препарат Рисарг 600 мг внутрь один раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим 7-дневным перерывом; и летрозол 2,5 мг внутрь один раз в сутки в течение

28 дней; и гозерелин 3,6 мг в виде подкожного имплантата или лейпролид 7,5 мг в виде внутримышечной инъекции, вводимой в 1-й день каждого 28-дневного цикла. Пациенты получали лечение до тех пор, пока не наступало прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Медиана возраста у пациентов мужского пола, включенных в это исследование, составляла 62 года (диапазон от 33 до 80 лет). Среди этих пациентов 38,5 % были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 10,3 % - в возрасте 75 лет и старше. Среди включенных пациентов мужского пола были представители европеоидной (71,8 %), монголоидной (7,7 %) и негроидной расы (2,6 %), у 17,9 % раса была неизвестна. Почти у всех пациентов мужского пола (97,4 %) общесоматический статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. У большинства пациентов мужского пола (97 %) было ≤ 4 очагов метастазирования, преимущественно в кости или внутренние органы (по 69,2 % каждое).

В таблице 22 приведены результаты оценки эффективности у пациентов мужского пола.

Таблица 22 Результаты оценки эффективности COMPLEEMENT-1 (A2402) у пациентов мужского пола¹ основаны на оценке исследователя (популяция в соответствии с назначенным лечением)

	Рисарг + летрозол + гозерелин или лейпролид
Частота общего ответа*.²	N = 32
(95 % ДИ)	46,9 (29,1, 65,3)
Длительность ответа³	N = 15
Медиана (месяцы, 95 % ДИ)	Н/Д (21,3, Н/Д)
Пациенты с ДО ≥ 12 месяцев, n (%)	12 (80,0 %)
Частота клинической пользы⁴	
(95 % ДИ)	71,9 (53,3, 86,3)

Сокращения: ДИ = доверительный интервал, Н/Д = не достигнуто.

** Основано на подтвержденных ответах.*

¹Пациенты с поддающимся измерению заболеванием; у 7 пациентов не было поддающегося измерению заболевания.

²Оценка исследователя.

³Доля пациентов с полным ответом или частичным ответом

⁴Доля пациентов с полным ответом + частичным ответом + (стабильное заболевание или неполный ответ/непрогрессирующее заболевание ≥ 24 недель)

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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 (V_{ss}/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 [^{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 (43,5%).

Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилование) 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

Влияние функции почек на фармакокинетику рибоциклиба также оценивалось в исследовании почечной недостаточности у неонкологических пациентов, включавшем 14 пациентов с нормальной функцией почек (абсолютная скорость клубочковой фильтрации (аСКФ) ≥ 90 мл/мин), 8 пациентов с легкой почечной недостаточностью (аСКФ от 60 до <90 мл/мин), 6 пациентов с почечной недостаточностью средней степени (СКФ от 30 до <60 мл/мин), 7 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (аСКФ от 15 до <30 мл/мин) и 3 пациента с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) (СКФ <15 мл/мин) при однократном приеме рибоциклиба внутрь в дозе 400 мг/день.

AUC_{inf} увеличилась в 1,62 раза, 1,94 раза и 2,67 раза, а C_{max} увеличилась в 1,80 раза, 1,79 раза и 2,30 раза у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени по сравнению с воздействием у пациентов с нормальной функцией почек. Кратность разницы для пациентов с ТПН не рассчитывалась из-за небольшого числа пациентов (см. раздел 4.2).

У пациентов с раком молочной железы и нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Влияние функции почек на фармакокинетику рибоциклиба также оценивалось у пациентов с раком. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 438 пациентов с распространенным раком и нормальной функцией почек (абсолютная скорость клубочковой фильтрации (аСКФ) ≥ 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. Кроме того, в подгрупповом анализе данных фармакокинетических исследований у пациентов с распространенным раком после перорального приема рибоциклиба 600 мг в виде однократной дозы или повторных доз (MONALEESA-7, CLEE011X2101 и CLEE011X2107) AUC и C_{max} рибоциклиба после однократного приема или в устойчивом состоянии у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени были сопоставимы с пациентами с нормальной функцией почек, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого эффекта почечной недостаточности

легкой или средней степени на экспозицию рибоциклиба (см. раздел 4.2). Подгрупповой анализ данных фармакокинетики из исследования раннего рака молочной железы O12301C также не выявил клинически значимого эффекта почечной недостаточности легкой или средней степени на устойчивое воздействие рибоциклиба после перорального приема рибоциклиба 400 мг в виде повторных доз.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и распространенным или метастатическим раком молочной железы 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 распространенным раком молочной железы и 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 (см. раздел 4.2). Применение препарата Рисарг у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось.

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 2549 пациентов с ранним раком молочной железы, получавших препарат Рисарг в исследовании III фазы (NATALEE, группа рибоциклиб + ИА), 407 пациентов (16,0%) были в возрасте ≥ 65 лет.

Из 334 пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы,

которые получали рибоциклиб в исследовании III фазы (MONALEESA 2, группа рибоциклиб + летрозол), 150 (44,9%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 35 (10,5%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Из 483 пациентов, которые получали рибоциклиб в исследовании III фазы (MONALEESA 3, группа рибоциклиб + фулвестрант), 226 (46,8%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 65 (13,5%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Не наблюдалось существенных различий в отношении безопасности и эффективности рибоциклиба между этими пациентами и пациентами более молодого возраста (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Фармакологическая безопасность

Рибоциклиб не оказывал влияния на ЦНС или дыхательные функции. Исследования кардиологической безопасности *in vivo* на собаках показали связанное с дозой и концентрацией удлинение интервала QTc при экспозиции, которая может быть достигнута у пациентов, получающих самую высокую рекомендованную дозу - 600 мг. Кроме того, существует потенциальная вероятность индуцирования желудочковой экстрасистолии при повышенной экспозиции (примерно в 5 раз выше ожидаемой клинической C_{max}).

Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности при многократном введении (курс лечения 3 недели с перерывом на 1 неделю) на крысах до 27 недель и собаках до 39 недель выявили, что гепатобилиарная система (пролиферативные изменения, холестаз, песчанообразные камни в желчном пузыре и сгущение желчи) является основным органом-мишенью токсичности рибоциклиба. Органы-мишени, связанные с фармакологическим действием рибоциклиба в исследованиях при многократном введении, включают костный мозг (гипоцеллюлярность), лимфоидную систему (истощение лимфоидной системы), слизистую оболочку кишечника (атрофия), кожу (атрофия), кости (снижение образования костной ткани), почки (одновременная дегенерация и регенерация клеток канальцевого эпителия) и семенники (атрофия). Помимо атрофических изменений, наблюдаемых в семенниках, которые имели тенденцию к обратимости, все остальные изменения были полностью обратимы через 4 недели после отмены препарата. Эти эффекты могут быть связаны с прямым антипролиферативным воздействием на половые клетки семенников, приводящим к

атрофии семенных канальцев. Экспозиция рибоциклиба у животных в исследованиях токсичности, как правило, была ниже или равной таковой у пациентов, получавших многократные дозы 600 мг/сут (на основе AUC).

Репродуктивная токсичность/фертильность

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 плода в сочетании с изменениями скелета, которые рассматривались как временные и/или связанные с более низкой массой тела плода. 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 $13\,800 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$ и $36\,700 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$, что было в 1,5 раза ниже, чем достигавшаяся у пациентов при максимальной рекомендуемой дозе 600 мг/сут.

У крыс с лактацией, которым была введена однократная доза 50 мг/кг, экспозиция рибоциклиба в молоке была в 3,56 раза выше, чем в плазме матери.

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.

Генотоксичность

Исследования генотоксичности в бактериальных системах *in vitro* и в системах млекопитающих *in vitro* и *in vivo* с метаболической активацией и без нее не выявили признаков мутагенного потенциала рибоциклиба.

Фототоксичность

Было показано, что рибоциклиб поглощает свет в диапазоне УФА и УФВ. Испытание на фототоксичность *in vitro* не выявило соответствующего потенциала фототоксичности рибоциклиба. Риск того, что рибоциклиб вызывает фотосенсибилизацию у пациентов, считается очень низким.

Канцерогенез

Рибоциклиб был оценен на канцерогенность в ходе 2-летнего исследования на крысах.

Прием внутрь рибоциклиба в течение 2 лет приводил к увеличению частоты опухолей эпителия эндометрия и железистой и плоскоклеточной гиперплазии в матке/шейке матки самок крыс при дозах ≥ 300 мг/кг/сут, а также к увеличению частоты фолликулярных опухолей в щитовидной железе самцов крыс при дозе 50 мг/кг/сут. Средняя экспозиция в равновесном состоянии ($AUC_{0-24ч}$) у самок и самцов крыс, у которых наблюдались неопластические изменения, была в 1,2 и 1,4 раза выше, чем у пациентов, получавших рекомендованную дозу 600 мг/сут, соответственно. Средняя экспозиция в равновесном состоянии ($AUC_{0-24ч}$) у самок и самцов крыс, у которых наблюдались неопластические изменения, была в 2,2 и 2,5 раза выше, чем у пациентов, получавших дозу 400 мг/сут, соответственно.

Дополнительные неопухолевые пролиферативные изменения заключались в увеличении количества очагов изменения печени (базофильных и светлоклеточных) и гиперплазии интерстициальных клеток семенников (Лейдига) у самцов крыс при дозах ≥ 5 мг/кг/сут и 50 мг/кг/сут, соответственно.

Считается, что механизмом выявления заболеваний щитовидной железы у самцов является специфическая для грызунов индукция микросомальных ферментов в печени, не релевантная для человека. Воздействие на матку/шейку матки и на интерстициальные клетки семенников (клетки Лейдига) связано с длительной гипопролактинемией вследствие ингибирования CDK4 функции лактотрофных клеток в гипофизе с изменением оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Любое потенциальное увеличение соотношения эстроген/прогестерон у человека за счет этого механизма было бы компенсировано ингибирующим действием сопутствующей антиэстрогенной терапии на синтез эстрогенов, поскольку у человека препарат Рисарг показан в комбинации с препаратами, снижающими уровень эстрогена.

Учитывая важные различия между грызунами и человеком с точки зрения синтеза и роли пролактина, этот механизм действия едва ли будет иметь последствия для человека.

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 гидролизованный), 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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 °C до 8 °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

ЛП-№(003228)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 20 сентября 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.10.2025 № 24585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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