«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық
бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2023 ж. «22» ақпан
№ N061051 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Кискали, 200 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы
Рибоциклиб
2.2 Сапалық және сандық құрамы
Бір таблетканың құрамында
белсенді зат - рибоциклиб сукцинаты, 254,40 мг (рибоциклибке баламалы, 200 мг).
қосымша заттар: соя лецитині (Е 322) 0,344 мг.
Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Дөңгелек пішінді, беті ойыс, ойығы бар, бір жағында "RIC" бедерлемесі бар және басқа жағында "NVR" бедерлемесі бар ашық сұр-күлгін түсті үлбірлі қабықпен қапталған, диаметрі шамамен 11.1 мм таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- гормондық рецепторлар бойынша оң (HR+) және адамның эпидермальді өсу факторы рецепторы бойынша теріс 2-типті (HER2-) ароматаза тежегішімен немесе фулвестрантпен біріктірілімде кең таралған немесе метастаздық сүт безінің обырына шалдыққан әйелдерді емдеу үшін.
- пре- немесе перименопаузадағы әйелдерді эндокриндік ем ретінде лютеиндеуші гормонның рилизинг-факторы (LHRH) агонистімен біріктіріп емдеу үшін.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Кискали препараты қолданылатын емдеуді ісікке қарсы препараттармен жұмыс істеуде тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана жүргізу керек.
Дозалау режимі
Ішке қабылдауға арналған Кискали препаратының ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет 21 күн бойы ретімен рибоциклиб 600 мг (200 мг, үлбірлі қабықпен қапталған үш таблетка) құрайды, кейіннен препаратты 7 күн бойы қабылдауда үзіліс жасау арқылы нәтижесінде толық цикл 28 күнді құрайды. Препаратпен емдеу клиникалық әсері сақталғанға дейін немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін жалғасады.
Кискалиді 2,5 мг дозада летрозолмен немесе ароматазаның басқа тежегішімен немесе 500 мг дозада фулвестрантпен бір мезгілде қабылдау керек.
Кискали ароматаза тежегішімен бірге қабылданған кезде, ароматаза тежегішін 28

күндік цикл ішінде күніне бір рет қабылдау керек. Қосымша ақпаратты ароматаза тежегішінің қысқаша сипаттамасынан қараңыз.
Кискалиді фулвестрантпен бірге қабылдаған кезде, фулвестрантты бұлшықет ішіне 1, 15 және 29 күндері және одан кейін айына бір рет енгізеді. Қосымша ақпаратты фулвестрантқа препараттың қысқаша сипаттамасынан (ПҚС) қараңыз.
Кискали препаратының мақұлданған біріктірілімдерімен пременопауза және перименопауза кезеңінде әйелдерді емдеуге жергілікті клиникалық практикаға сәйкес лютеиндейтін релизинг-гормон агонистерін де қосу керек.
Кискалиді тамақтану кезінде немесе одан тыс уақытта қабылдауға болады (4.5-бөлімді қараңыз). Пациенттер тағайындалған дозаларды күн сайын шамамен бір уақытта, жақсырақ таңертең қабылдауы тиіс. Препаратты қабылдағаннан кейін құсу немесе қабылдауды өткізіп алған жағдайда осы күні препараттың қосымша дозасын қабылдауға болмайды. Келесі тағайындалған дозаны әдеттегі уақытта қабылдау керек.
Дозаны түзету
Ауыр немесе төзімсіз жағымсыз дәрілік реакцияларды (ЖДР) түзету үшін уақытша тоқтату, дозаны азайту немесе Кискали препаратын толық тоқтату қажет болуы мүмкін. Жағымсыз дәрілік реакциялар (ЖДР) кезінде ұсынылатын дозаны азайтуға (қажет болған жағдайда) арналған нұсқаулар 1-кестеде келтірілген.
1-кесте. Ұсынылатын дозаны өзгерту бойынша нұсқаулар

	Кискали	
	Доза	200 мг таблеткалар саны
Бастапқы доза	Тәулігіне 600 мг	3
Алғашқы дозаны азайту	Тәулігіне 400 мг	2
Екінші дозаны азайту	Тәулігіне 200 мг *	1
* Егер дозаны тәулігіне 200 мг-ден төмен одан әрі азайту талап етілсе, препаратты тоқтату керек.		

2, 3, 4 және 5-кестелерде жекелеген ЖДР түзету үшін Кискали препаратын қабылдауды уақытша тоқтату, дозасын азайту немесе толық тоқтату бойынша ұсынымдар берілген. Клиникалық жағдайға сәйкес шешім қабылдай отырып, емдеуші дәрігер әрбір жеке жағдайда пайда/қауіп арақатынасын бағалауды ескере отырып, әрбір пациентті жүргізу жоспарын басшылыққа алуы тиіс (4.4-бөлімді қараңыз).
Кискали препаратымен емдеуді бастар алдында қанның жалпы талдауын (ҚЖТ) жүргізу қажет. Кискали препаратымен емдеу басталғаннан кейін алғашқы 2 цикл бойы әрбір 2 апта сайын, келесі 4 циклдың әрқайсысының басында, содан кейін клиникалық көрсетілімдер бойынша бақылау керек.
2-кесте. Дозаны өзгерту және нейтропения кезінде қолдану

	1 дәреже немесе 2 дәреже * (НАС 1000/мм ^{3} - ≤ҚТШ (қалыптың төменгі шегі)	3 дәреже * (НАС 500 — <1000/мм^3)	3* дәреже, фебрильді нейтропения * *	4 дәреже * (НАС <500/мм3)

Нейтропения	Мұндай жағдайларда дозаны түзету қажет емес.	≤2-ші дәрежеге дейін қалпына келтірілгенге дейін уақытша тоқтату. Кискалиді сол дозада қабылдауды қайта бастау. Егер уыттылық қайтадан 3-ші дәрежеге дейін күшейсе, кискали қабылдауды ≤2-ші дәрежеге дейін қалпына келтіруге дейін тоқтату, содан кейін қабылдауды 1-ші деңгейге азайтылған дозада қайта бастау.	≤2-ші дәрежеге дейін қалпына келтірілгенге дейін уақытша тоқтату. Кискалиді келесі деңгейге дейін азайтылған дозада қабылдауды қайта бастау.	≤2-ші дәрежеге дейін қалпына келтірілгенге дейін уақытша тоқтату. Кискалиді келесі деңгейге дейін азайтылған дозада қабылдауды қайта бастау.
* CTCAE 4.03 CTCAE нұсқасына сәйкес уыттылық дәрежесінің градациясы (жағымсыз құбылыстарға арналған критерийлердің жалпы терминологиясы). ** > 38,3 °C қызбаның жалғыз эпизодымен 3 дәрежелі нейропения (немесе бір сағаттан артық және/немесе инфекциямен бір уақытта 38 °C-ден артық) НАС= нейтрофилдердің абсолютті саны; ҚТШ= қалыптың төменгі шегі.				

Кискали препаратымен емдеуді бастар алдында бауырдың функционалдық тестілерін (БФТ) жүргізу қажет. Кискали препаратымен емдеу басталғаннан кейін алғашқы 2 цикл ішінде әрбір 2 апта сайын, келесі 4 циклдың әрқайсысының басында, содан кейін клиникалық көрсетілімдер бойынша БФТ нәтижелерін бақылау керек. ≥2 ауырлық дәрежесіндегі патологиялық құбылыстар болған кезде анағұрлым жиі бақылау ұсынылады.

3-кесте. Дозаны өзгерту және гепатобилиарлық уыттылық кезінде қолдану

	1 дәреже * (>ҚЖШ—3 × ҚЖШ)	2 дәреже * (>3 дейін 5 х ҚЖШ)	3 дәреже * (>5-тен 20 х ҚЖШ-ға дейін)	4 дәреже * (>20 × ҚЖШ)
Жалпы билирубиннің жоғарылауынсыз бастапқы деңгеймен * * салыстырға	Дозаны түзету қажет емес.	Бастапқы — <2-ші дәрежелі. ≤ Бастапқы дәрежеге дейін қалпына келгенше уақытша тоқтату, содан кейін сол дозада Кискали	Кискалиді ≤ бастапқы дәрежеге дейін қалпына келгенше уақытша тоқтату, содан кейін келесі деңгейге дейін	Кискали препаратын қабылдауды тоқтатыңыз.

нда АСТ және/немесе АЛТ жоғарылауы 2 × ҚЖШ		қабылдауды қайта бастау. 2-ші дәрежедегі уыттылық дамыған жағдайда келесі деңгейге дейін азайтылған дозада Кискали қабылдауды қайта бастау керек.	азайтылған дозада қабылдауды қайта бастау. 3-ші дәрежелі уыттылықтың қайта дамуы кезінде Кискалиді қабылдауды тоқтату керек.	
		Бастапқы = 2-ші дәреже. Препаратты қабылдауды тоқтатуға болмайды.		
Холестаз болмаған кезде жалпы билирубин концентрациясының ұлғаюымен бірге АСТ және/немесе АЛТ біріктірілген жоғарылауы	Егер АЛТ және/немесе АСТ белсенділігі >3 х ҚЖШ деңгейіне дейін көтерілсе, жалпы билирубин концентрациясының >2 х ҚЖШ ұлғаюымен қатар, препаратты бастапқы дәрежесіне қарамастан тоқтату керек.			

* CTCAE 4.03 CTCAE нұсқасына сәйкес уыттылық дәрежесінің градациясы (жағымсыз құбылыстарға арналған критерийлердің жалпы терминологиясы).
** Бастапқы деңгей = емдеу басталғанға дейін.
ҚЖШ= қалыптың жоғарғы шегі.

Кискали препаратымен емдеуді бастамас бұрын ЭКГ жасау керек. Емдеу басталғаннан кейін қайталама ЭКГ бірінші циклдің шамамен 14-ші күні және екінші циклдің басында, бұдан әрі — клиникалық көрсетілімдер бойынша жүргізу керек. Емдеу кезінде QTcF аралығын ұзарту жағдайында ЭКГ-ны жиі бақылау ұсынылады.

4-кесте. Дозаны өзгерту және QT аралығы ұзарған кезінде қолдану

ЭКГ-да QTcF >480 мс	1. Кискали препаратын уақытша тоқтату. 2. Егер QTcF аралығының ұзаруы <481 мс дейін төмендесе, емдеуді келесі деңгейге дейін азайтылған дозада жаңарту керек. 3. Егер QTcF аралығы қайтадан >481 мс дейін ұлғайса, QTcF <481 мтс дейін азайғанға дейін препаратты қабылдауды уақытша тоқтату керек; содан кейін келесі деңгейге дейін азайтылған дозада Кискалиді қабылдауды қайта бастау керек.
ЭКГ-да QTcF >500 мс	Егер QTcF аралығы 500 мс-тан асса, QTcF <481 мс аралығы азайғанға дейін Кискали қабылдауды уақытша тоқтатыңыз, содан кейін келесі деңгейге дейін азайтылған дозада Кискали

	қабылдауды қайта бастаңыз. Егер QTcF аралығының ұзақтығы 500 мсек-тен асса немесе "пируэт" типті аритмиямен немесе полиморфты қарыншалық тахикардиямен және/немесе ауыр аритмия симптомдарымен үйлескен бастапқы шамамен салыстырғанда 60 мсек-тен артық ұзарту байқалса, Кискалиді толығымен тоқтату керек.

5-кесте. Дозаның өзгеруі және өкпенің интерстициальді аурулары/пневмонит кезінде қолдану

Өкпенің интерстициальді аурулары / пневмонит	1-дәреже* (симптомсыз)	2-дәреже* (симптомды)	3 немесе 4 дәреже * (ауыр)
	Дозаны түзету қажет емес. Тиісті дәрі-дәрмекпен емдеуді бастаңыз және клиникалық көрсетілімдерге сәйкес мониторинг жүргізіңіз.	Препаратты қабылдауды ≤1-ші дәрежеге дейін қалпына келтіргенше уақытша тоқтату, содан кейін келесі деңгейге дейін азайтылған дозада Кискали қабылдауды қайта бастау.**	Кискали препаратын қабылдауды тоқтатыңыз.
* CTCAE 4.03 нұсқасына сәйкес уыттылық дәрежесінің градациясы (CTCAE = жағымсыз құбылыстарға арналған критерийлердің жалпы терминологиясы). ** Кискалиді жаңарту туралы мәселені қарау кезінде пайда мен қауіпке жеке баға берген жөн.			

6-кесте. Дозаны өзгерту және уыттылықтың басқа көріністері кезінде қолдану*

Препараттың уыттылығының басқа көріністері	1 дәреже немесе 2 дәреже * *	3 дәреже * *	4 дәреже * *
	Дозаны түзету қажет емес. Тиісті дәрі-дәрмекпен емдеуді бастаңыз және клиникалық көрсетілімдерге сәйкес мониторинг жүргізіңіз.	Препаратты қабылдауды ≤1-ші дәрежеге дейін қалпына келтіргенше уақытша тоқтату, содан кейін сол дозада Кискали қабылдауды қайта бастау. Егер 3-ші дәрежедегі уыттылық қайта дамитын болса, келесі деңгейге дейін азайтылған дозада Кискалиді қабылдауды жалғастырыңыз.	Кискали препаратын қабылдауды тоқтатыңыз.

* Гематологиялық уыттылықты, гепатобилиарлық уыттылықты және QT аралығының ұзаруы және өкпенің интерстициальді ауруларын/пневмонитті қоспағанда. ** CTCAE 4.03 нұсқасына сәйкес уыттылық дәрежесінің градациясы (CTCAE = жағымсыз құбылыстарға арналған критерийлердің жалпы терминологиясы).

Препараттың уыттылығы байқалған жағдайда ароматаза тежегішін, фулвестрантты немесе LHRH агонистін бір мезгілде қабылдау кезінде дозаны түзетуге қатысты ұсынымдарды және ПҚС-дағы қауіпсіздік бойынша басқа да тиісті ақпаратты қараңыз.

CYP3A4 күшті тежегіштерімен Кискалиді қолданған кезде дозаны өзгерту

CYP3A4 күшті тежегіштерімен Кискалиді бір мезгілде пайдаланудан аулақ болу керек. CYP3A4-ке ең аз тежейтін әсері бар баламалы қатар емдеуді қолдану мүмкіндігін қарастыру керек. CYP3A4 күшті тежегішін бір мезгілде қолдану қажет болған кезде Кискали дозасын тәулігіне бір рет 400 мг-ға дейін азайту керек (4.5-бөлімді қараңыз).

Рибоциклиб дозасын тәулігіне бір рет 400 мг-ға дейін азайтқан және CYP3A4 күшті тежегіштерімен Кискалиді бір мезгілде пайдалануды болдырмау мүмкін емес пациенттерде доза тағы 200 мг-ға азаяды.

Рибоциклиб дозасын тәулігіне бір рет 200 мг-ға дейін азайтқан және CYP3A4 күшті тежегіштерімен Кискалиді бір мезгілде пайдалануды болдырмау мүмкін емес пациенттерде Кискали препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Жекеаралық ауытқушылыққа байланысты дозаны ұсынылатын түзету барлық пациенттер үшін оңтайлы бола алмайды, сондықтан уыттылық белгілерін мұқият бақылау ұсынылады. Күшті тежегішті тоқтатқан кезде Кискалидің дозасын (CYP3A4 күшті тежегішінің жартылай шығарылуының 5 кезеңінен кем емес аралықтан кейін) CYP3A4 күшті тежегішін қолдануды бастар алдында пайдаланылған дозаға дейін өзгерту керек (4.4, 4.5 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттер үшін ұсынылатын бастапқы доза 200 мг құрайды. Кискали препаратын сүт безінің обыры және бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде қолдану зерттелмеген (4.4, 5.1 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Дені сау еріктілердің және қатерлі аурумен ауырмайтын, бауыр функциясының бұзылуы бар зерттелушінің қатысуымен фармакокинетикалық зерттеу негізінде бауыр функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы). Орташа (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) және бауыр функциясының ауыр бұзылуы (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бар пациенттерде рибоциклибтің жоғары деңгейі (2 еседен аз) байқалуы мүмкін, тәулігіне бір рет 400 мг Кискали препаратының бастапқы дозасы ұсынылады. Кискали бауыр функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар сүт безінің обыры бар пациенттерде зерттелмеген (5.2-бөлімді қараңыз).

Бала пациенттер

Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде Кискалидің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді (5.2-бөлімді қараңыз).

Қолдану тәсілі

Кискалиді күніне бір рет, күн сайын тамақ ішкенде немесе онсыз қабылдау керек. Кискали препаратының таблеткаларын тұтастай жұтқан жөн, оларды шайнауға, сындыруға немесе жұтар алдында ұсақтауға болмайды. Сынған, жарықтары немесе басқа зақымдары бар таблеткаларды ішке қабылдауға болмайды.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- арахиске немесе сояға аса жоғары сезімталдық

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Ішкі ағзалардың қатерлі ауруы

Ішкі ағзалардың күрделі аурулары бар пациенттерде рибоциклибті қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген.

Нейтропения

Нейтропенияның ауырлық дәрежесін ескере отырып, 2-кестеде сипатталғандай, Кискали препаратын қабылдауды уақытша тоқтату, дозаны азайту немесе препаратты толық тоқтату талап етілуі мүмкін (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Гепатобилиарлы уыттылық

Кискали препаратымен емдеуді бастар алдында бауырдың функционалдық тестілерін (БФТ) жүргізу қажет. Емдеу басталғаннан кейін БФТ нәтижелерін бақылау жүргізіледі (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Трансаминазалардың жоғарылауын ескере отырып, 3-кестеде сипатталғандай, Кискали препаратын қабылдауды уақытша тоқтату, дозаны азайту немесе препаратты толық тоқтату қажет болуы мүмкін (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). АСТ/АЛТ > 3-ші дәрежелі бастапқы көтерілуі бар пациенттерге арналған ұсынымдар белгіленбеген.

QT аралығының ұзаруы

E2301 (MONALEESA-7) зерттеуінде QTcF >60 мс аралығының бастапқы деңгейден ұлғаюы Кискали плюс тамоксифен қабылдаған 14/87 (16,1 %) пациенттерде және Кискали плюс стероидты емес ароматаза тежегішін (NSAI) қабылдаған 18/245 (7,3%) пациенттерде байқалды. Кискали препаратын тамоксифенмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды (4.8 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Емдеуді бастамас бұрын ЭКГ жасау керек. Кискали препаратымен емдеуді QTcF мәні 450 мсек кем пациенттерде ғана бастаған жөн. Қайталама ЭКГ-зерттеуді бірінші циклдің шамамен 14-ші күні және екінші циклдің басында, содан кейін клиникалық көрсетілімдерге сәйкес жүргізу талап етіледі (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Ем басталғанға дейін, алғашқы 6 циклдың басында және содан кейін клиникалық көрсетілімдерге сәйкес сарысудағы электролиттер (калий, кальций, фосфаттар мен магнийді қоса алғанда) құрамына тиісті мониторинг жүргізген жөн. Кискали препаратымен емдеуді бастағанға дейін, сондай-ақ емдеу кезінде кез келген ауытқуларды түзету қажет.

Кискали препаратын QTc аралығының ұзару қаупі бар немесе елеулі қаупі бар пациенттерде қолданудан аулақ болу керек. Бұған мынадай пациенттер:

- QT аралығы ұзартылған синдромы;
- бақыланбайтын немесе клиникалық маңызды жүрек ауруы, оның ішінде миокард инфарктісі, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, тұрақты емес стенокардия және брадиаритмия;
- электролиттер құрамының өзгеруі.

Кискали препаратын QTc аралығын ұзартуға қабілетті және/немесе CYP3A4 күшті тежегіштері болып табылатын дәрілік заттармен қолданудан аулақ болу керек, өйткені бұл QTcF аралығының клиникалық мәнді ұзартылуына әкелуі мүмкін (4.2, 4.5 және 5.1-бөлімдерді қараңыз). Егер CYP3A4 күшті тежегіштерін қабылдауды тоқтату мүмкін болмаса, дозаны тәулігіне бір рет 400 мг дейін азайту қажет (4.2 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

Егер QT аралығының ұзартылуы байқалса, 4-кестеде сипатталғандай, қабылдауды уақытша тоқтату, дозаны азайту немесе Кискали препаратын толық тоқтату қажет болуы мүмкін (4.2, 4.8 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Терінің ауыр реакциялары

Уытты эпидермальді некролиз (УЭН) Кискали препаратымен емдеу кезінде тіркелді. Егер терінің ауыр реакцияларын көрсететін белгілер мен симптомдар пайда болса (мысалы, үдемелі тері бөртпесі, көбінесе күлдіреуіктер немесе шырышты қабықтың зақымдануы), Кискали препаратын дереу тоқтату керек.

Өкпенің интерстициальді ауруы/пневмониттер

Кискали препаратын қоса, CDK4 / 6 тежегіштерін қолданғанда өкпенің интерстициальді аурулары / пневмонит жағдайлары туралы хабарланды. III фазаның үш клиникалық зерттеулерінде (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] және MONALEESA-3 [F2301]) плацебо емдеу тобындағы Кискали препаратымен емдеу тобында өкпенің интерстициальді ауруы (0,3% кез келген дәрежесі, 3% 0,1% қоса) туралы хабарланған. Пневмонит (0,4%-бен салыстырғанда кез-келген дәрежеде 0,6%) сәйкесінше 3 немесе 4-ші ауырлық дәрежесіндегі жағдайларсыз Кискали™ және плацебо қабылдаған топтарда тіркелді.

Өкпенің интерстициальді ауруының / пневмониттің ауырлық дәрежесіне байланысты өлімге әкелуі мүмкін, Кискали 5-кестеде сипатталғандай дозаны уақытша тоқтатуды, азайтуды немесе тоқтатуды қажет етуі мүмкін (4.2 бөлімін қараңыз).

Пациенттерді гипоксияны, жөтелді және ентігуді қамтуы мүмкін өкпенің интерстициальді ауруларын / пневмонитті көрсететін өкпе симптомдары тұрғысынан бақылау керек, ал дозаны өзгертуді 5-кестеге сәйкес жүргізген жөн (4.2 бөлімін қараңыз).

Қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы

Рибоциклиб қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін: бұл органикалық катиондар тасымалдаушысының 2 (OCT2) бүйрек тасымалдаушыларының тежегіштері және дәрілік препараттар мен токсиндердің экструзиялық ақуызы (MATE1). Бұл заттар проксимальді өзекшелерден креатининнің белсенді секрециясына қатысады (4.5 бөлімін қараңыз). Емдеу кезінде қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы жағдайында бүйрек функциясының бұзылуын болдырмау үшін бүйрек функциясына қосымша бағалау жүргізу ұсынылады.

CYP3A4 субстраттары

Рибоциклиб препаратты 600 мг дозада қабылдағанда CYP3A4 күшті тежегіші және 400 мг қабылдағанда CYP3A4 орташа тежегіші болып табылады. Осылайша, рибоциклиб CYP3A4 көмегімен метаболизденетін дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі мүмкін, бұл сарысудағы CYP3A4 субстраттарының жоғары деңгейіне әкелуі мүмкін (4.5-бөлімді қараңыз). Препаратты емдік индексі тар CYP3 A4 сезімтал субстраттарымен бір мезгілде сақтықпен қолдану ұсынылады. Препаратты CYP3 A4 тежегіштерімен бір мезгілде қолдану жөніндегі ұсынымдар, басқа препаратқа ПҚС-да қараңыз.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде ұсынылатын 200 мг бастапқы дозасын қолданған кезде экспозиция бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде стандартты бастапқы дозаны қолданған кезде қол жеткізілетін экспозициядан шамамен 45% - ға төмен болады. Осы бастапқы дозада қолданғанда препараттың тиімділігі зерттелмеген. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде препаратты сақтықпен қолдану керек; бұдан басқа, уыттылық белгілерін мұқият қадағалау қажет (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бала туу әлеуеті сақталған әйелдер

Бала туу әлеуеті сақталған әйелдерге Кискали препаратын қабылдау кезінде және соңғы дозаны қабылдағаннан кейін кемінде 21 күн контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалану ұсынылады (4.6-бөлімді қараңыз).

Соя лецитині
Кискали құрамында соя лецитині бар. Арахиске немесе сояға сезімталдығы жоғары пациенттер Кискали препаратын қабылдамауы тиіс (4.3-бөлімді қараңыз).

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Плазмадағы рибоциклиб концентрациясын арттыруы мүмкін дәрілік препараттар
Рибоциклиб метаболизмін қамтамасыз ететін негізгі фермент CYP3A4 болып табылады. Осылайша, CYP3A4 ферментінің белсенділігіне әсер етуі мүмкін дәрілік препараттар рибоциклиб фармакокинетикасын өзгерте алады. Дені сау еріктілерде күшті CYP3A4 индукторын ритонавирді (14 күн ішінде тәулігіне 100 мг) рибоциклинмен (тәулігіне 400 мг) бір мезгілде қолдану монотерапияда рибоциклибті (400 мг) қолданумен салыстырғанда рибоциклибтің AUC_{inf} және C_{max} тиісінше 3,2 және 1,7 есе ұлғаюына әкелді. C_{max} және AUC_{last} LEQ803 (бастапқы зат экспозициясының 10% - дан азын құрайтын рибоциклибтің негізгі метаболиті) тиісінше 96% және 98% - ға азайды.
CYP3A4 күшті тежегіштерін бір мезгілде пайдаланудан аулақ болу керек, оның ішінде (бірақ онымен шектелмей): кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, верапамил және вориконазол (4.4 бөлімін қараңыз). CYP3A4 тежеуге қабілеті төмен баламалы дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану мүмкіндігін қарастыру және пациенттерінде дамуы рибоциклиб қабылдаумен байланысты болған ЖДР бақылау қажет (4.2, 4.4 және 5.2-бөлімдерін қараңыз).
Егер CYP3A4 күшті тежегішімен бір мезгілде Кискалиді қабылдауды болдырмау мүмкін болмаса, онда 4.2-бөлімге сәйкес Кискалидің дозасын азайту керек. Алайда, бұл дозаны түзету бойынша клиникалық деректер жоқ. Жекеаралық ауытқушылыққа байланысты дозаны ұсынылатын түзету барлық пациенттер үшін оңтайлы бола алмайды, сондықтан рибоциклиб қабылдаумен байланысты ЖДР мұқият бақылау ұсынылады. Кискали препаратының уыттылығымен байланысты көріністерде дозаны өзгерту керек немесе уыттылығы басылғанға дейін емдеуді уақытша тоқтату керек (4.2 және 5.2 бөлімдерін қараңыз). CYP3A4 тежегішінің жартылай шығарылуының кемінде 5 кезеңіне сәйкес келетін аралықтан кейін CYP3A4 күшті тежегішін тоқтатқан кезде, Кискали препаратын қабылдауды CYP3A4 күшті тежегішін қабылдау басталғанға дейін қолданылған дозада жаңарту керек.
Физиологиялық негізделген модельдерді пайдалана отырып фармакокинетиканы модельдеу рибоциклибті 600 мг дозада қабылдаған кезде CYP3A4 (эритромицин) орташа тежегіші рибоциклибтің C_{max}тепе-теңдік күйінде және AUC тиісінше 1,2 және 1,3 есе ұлғайтуы мүмкін деп болжауға мүмкіндік берді. Рибоциклиб дозасын тәулігіне бір рет 400 мг-ға дейін азайтқан пациенттерде тепе-тең жағдайда рибоциклибтің C_{max} және AUC тиісінше 1,4 және 2,1 есе ұлғаюы байқалды. Тәулігіне бір рет 200 мг препаратты қабылдаған кезде тиісінше 1,7 және 2,8 есе артты. CYP3A4 жеңіл немесе орташа тежегіштерімен емдеудің басында рибоциклиб дозасын түзету талап етілмейді. Бұл ретте дамуы рибоциклиб қабылдаумен байланысты ЖДР бақылау ұсынылады.
Пациенттерге грейпфрут немесе грейпфрут шырынын ішпеу қажеттілігі туралы нұсқау беру керек. Бұл өнімдер CYP3A4 изоферменттерінің тежегіштері болып табылады және рибоциклиб әсерін арттыруы мүмкін.
Плазмадағы рибоциклиб концентрациясын азайтуы мүмкін дәрілік препараттар
Дені сау еріктілерде рибоциклинмен рифампициннің (күніне 600 мг) CYP3A4 күшті индукторын (14 күн бойы күніне 600 мг) бір мезгілде қолдану монотерапияда рибоциклибті (600 мг) қолданумен салыстырғанда рибоциклибтің AUC_{inf} және C_{max} 89% және тиісінше 81% - ға төмендеуіне алып келді. C_{max} LEQ803 1,7 есе артады, ал AUC_{inf} сәйкесінше 27%-ға төмендейді. Препаратты CYP3A4 күшті индукторларымен

бір мезгілде қолдану экспозицияның төмендеуіне және соның салдарынан тиімділіктің жеткіліксіз болу қаупіне алып келуі мүмкін. Фенитоинді, рифампицинді, карбамазепинді және шайқурайды (*Hypericum perforatum*) қоса алғанда, күшті CYP3 A4 индукторларын бір мезгілде қабылдаудан, бірақ онымен шектелмей, аулақ болу керек. CYP3A4-ке ең аз тежейтін әсері бар немесе осындай әсері жоқ баламалы қатар емдеуді қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Орташа CYP3A4 тежегіштерінің рибоциклиб экспозициясына әсері зерттелмеген. Физиологиялық негізделген модельдерді пайдалана отырып фармакокинетиканы модельдеу орташа CYP3A4 тежегішін (эфавиренц) тағайындау C_{max} тепе-теңдік жағдайында және рибоциклибтің AUC тиісінше 51% және 70% - ға төмендеуіне әкелуі мүмкін деп болжауға мүмкіндік береді. Препаратты орташа CYP3 A4 индукторларымен бір мезгілде қолдану экспозицияның төмендеуіне және соның салдарынан, әсіресе тәулігіне бір рет 400 мг немесе 200 мг дозада рибоциклиб қабылдаған пациенттерде жеткіліксіз тиімділік қаупіне алып келуі мүмкін.

Плазмадағы концентрациясы Кискалидің әсерінен өзгеруі мүмкін дәрілік препараттар

Сонымен, CYP3A4 қалыпты немесе күшті ингибиторы рибоциклиб CYP3A4 көмегімен метаболизденетін дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі мүмкін, бұл бір мезгілде қабылданатын дәрілік препараттың қан сарысуындағы жоғары деңгейіне әкелуі мүмкін.

Дені сау еріктілерде мидазоламды (CYP3A4 субстраты) бірнеше рет Кискали дозасымен (400 мг) бір мезгілде қолданғанда, мидазоламның экспозициясы бір ғана мидазоламды қабылдаумен салыстырғанда 280% - ға (3,80 есе) артады. Физиологиялық негізделген модельдерді қолдана отырып фармакокинетиканы модельдеу Кискалиді клиникалық маңызды 600 мг дозада тағайындау мидазоламның AUC-ны 5,2 есе арттырады деп болжайды. Сонымен, рибоциклибті басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде енгізген кезде оны басқа дәрілік препаратқа ПЖС-да ұсынылған CYP3A4 тежегіштерімен бір мезгілде енгізу жөніндегі ұсынымдарды зерттеу керек. Кискали препаратын және емдік индексі тар CYP3A4 субстраттарын қолданғанда сақ болу ұсынылады (4.4-бөлімді қараңыз). Алфентанилді, циклоспоринді, эверолимусты, фентанилді, сиролимусты және такролимусты қоса алғанда, емдік индексі тар CYP3A4 сезімтал субстратының дозасын азайту қажет болуы мүмкін, өйткені рибоциклиб олардың экспозициясын ұлғайту қабілетіне ие, бірақ олармен шектелмейді.

Рибоциклибті 600 мг дозада CYP3A4 мынадай субстраттарымен бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек: алфузозин, амиодарон, цизаприд, пимозид, хинидин, эрготамин, дигидроэрготамин, кветиапин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам және триазолам.

Кофеинді (CYP1A2 субстраты) бірнеше рет Кискали дозаларымен (400 мг) бір мезгілде қолданған кезде, дені сау еріктілерде тек бір кофеинді қабылдаумен салыстырғанда кофеин мөлшері 20% - ға (1,20 есе) артты. 600 мг клиникалық маңызды дозада PBPK модельдерін қолдану арқылы модельдеу рибоциклибтің CYP1A2 субстраттарына әлсіз тежегіштік әсерін болжауға мүмкіндік берді (AUC-тің 2 еседен аз өсуі).

Транспортерлердің субстраты болып табылатын дәрілік препараттар

In vitro зерттеулері рибоциклибтің P-гликопротеин, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 және BSEP дәрілік транспортерлерінің белсенділігін тежеу әлеуетіне ие екенін көрсетті. Препаратты дигоксинді, питавастатинді, правастатинді, розувастатинді және метформинді қоса алғанда, емдік индексі тар осы транспортерлердің сезімтал субстраттарымен бір мезгілде қолданған кезде сақ болу және уыттылық белгілеріне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Дәрілік препараттың тамақпен өзара әрекеттесуі

Кискалиді тамақтану кезінде немесе одан тыс уақытта қабылдауға болады (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Асқазан ортасының pH көтеретін дәрілік препараттар

Рибоциклиб pH 4,5 немесе одан төмен және биологиялық талапқа сай ортада (pH 5,0 және 6,5 кезінде) жоғары ерігіштігімен сипатталады. Кискалиді асқазанның pH жоғарылататын дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану клиникалық зерттеуде бағаланбады; алайда популяциялық фармакокинетиканы талдау кезінде де, компартменттік емес фармакокинетикалық талдауларда да рибоциклиб абсорбциясының бұзылуы байқалмады.

Рибоциклиб пен летрозолдың дәрілік өзара әрекеттесуі

Сүт безінің обыры бар пациенттерде клиникалық зерттеу және популяциялық фармакокинетикалық талдау барысында рибоциклиб пен летрозол арасында оларды бір мезгілде қолданған кезде дәрілік өзара әрекеттесу анықталған жоқ.

Рибоциклиб пен анастрозол арасындағы дәрілік өзара әрекеттесуі

Сүт безінің обырына шалдыққан пациенттерді клиникалық зерттеу деректері рибоциклиб пен анастрозол арасында оларды бір мезгілде қолданғанда клиникалық маңызды дәрілік өзара әрекеттесудің жоқтығын көрсетті.

Рибоциклиб пен фулвестрант арасындағы дәрілік өзара әрекеттесу

Сүт безінің обырына пациенттерді клиникалық зерттеу деректері фулвестранттың рибоциклиб әсеріне оларды бір мезгілде қолданғанда клиникалық маңызды әсерінің жоқтығын көрсетті.

Рибоциклиб пен тамоксифен арасындағы дәрілік өзара әрекеттесу

Сүт безінің обырына шалдыққан пациенттерді клиникалық зерттеу деректері рибоциклибті тамоксифенмен бір мезгілде қолданғанда тамоксифеннің әсері шамамен 2 есе артқанын көрсетті.

Рибоциклиб пен оральді контрацептивтер арасындағы дәрілік өзара әрекеттесу

Рибоциклиб пен оральді контрацептивтер арасындағы дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеу жүргізілмеген (4.6-бөлімді қараңыз).

Болжамды өзара әрекеттесу

Аритмияға қарсы препараттар және QT аралығын ұзартуға қабілетті басқа да дәрілік заттар.

Аритмияға қарсы дәрілер сияқты QT аралығының ұзару қабілеті белгілі дәрілік препараттармен (төменде көрсетілгендерді шектеусіз қоса алғанда, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин және соталол) және QT аралығының ұзару қабілеті белгілі басқа дәрілік препараттармен (хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид және ондансетрон в/в шектеусіз қоса алғанда) (4.4-бөлімді қараңыз) бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. Кискали препаратын тамоксифенмен біріктіріп қолдану да ұсынылмайды (4.1, 4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу әлеуеті сақталған әйелдер / әйелдерге арналған контрацепция

Кискали препаратымен емдеуді бастамас бұрын пациенттер жүкті емес екеніне көз жеткізуі керек.

Кискали қабылдайтын бала туу әлеуеті сақталған әйелдер Кискали препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін кемінде 21 күн ішінде және одан кейін контрацепцияның тиімді әдістерін (мысалы, қосарлы бөгеттік контрацепция дәрілерін) пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Жүкті әйелдер арасында тиісті және қатаң бақыланатын зерттеулер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер деректеріне сүйене отырып, Кискали препараты жүкті әйелдерде қолданған кезде шаранаға зақым келтіруі мүмкін (5.3-бөлімді қараңыз). Кискали препаратын жүктілік кезінде және контрацепцияны пайдаланбайтын бала туу әлеуеті сақталған әйелдерге қолдану ұсынылмайды.

Бала емізу
Рибоциклибтің ана сүтінде бар-жоғы анықталған жоқ. Рибоциклибтің емшек сүтімен қоректенетін нәрестеге немесе сүт өндіру процесіне әсері туралы деректер жоқ. Рибоциклиб және оның метаболиттері лактацияланатын егеуқұйрықтардың сүтіне оңай енген. Кискали препаратын қабылдайтын пациенттер соңғы дозаны қабылдағаннан кейін кем дегенде 21 күн емізбеуі керек.
Фертильділік
Рибоциклибтің репродуктивті функцияға әсері туралы клиникалық деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер деректері негізінде рибоциклиб төлдеуге қабілетті еркектерде репродуктивті функцияның бұзылуына әкелуі мүмкін (5.3-бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпалы

Кискали көлік құралдары мен механизмдерді басқару қабілетіне болмашы әсер етеді. Егер Кискали препаратын қолданумен емдеу кезінде олар қатты қажуды, бас айналуды немесе вертигоны сезінсе, пациенттерді көлік құралдары мен механизмдерді басқару кезінде сақ болу қажеттігі туралы ескерту керек (4.8-бөлімді қараңыз).

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейініне шолу
Біріктірілген деректер жиынында ең жиі ЖДР (жиілігі ≥ 20 хабарланған), онда Кискали қабылдау тобындағы және препараттардың кез келген біріктіріліміндегі ЖДР даму жиілігі плацебо қабылдау тобындағы ЖҚ даму жиілігінен және препараттардың кез келген комбинациясынан асып түседі, нейтропения, инфекциялар, жүрек айнуы, шаршағыштық, диарея, лейкопения, құсу, бас ауыруы, іш қату, алопеция, жөтел, бөртпе, арқадағы ауыру, анемия, ФПТ қалыпты емес нәтижелері.
Ең жиі кездесетін ЖДР және ең көп таралған ауырлық дәрежесі 3/4-ші ЖДР (бұл туралы ≥2% жиілікпен хабарланған) біріктірілген деректер жиынтығында, онда Кискали қабылдау тобындағы және препараттардың кез келген біріктіріліміндегі ЖДР даму жиілігі плацебо қабылдау тобындағы ЖҚ даму жиілігінен және препараттардың кез келген біріктірілімінен асып түседі, нейтропения, лейкопения, бауыр функциясының бұзылуы болды, лимфопения, инфекциялар, арқадағы ауыру, анемия, шаршау, гипофосфатемия және құсу.
Жағымсыз құбылыстарға (ЖҚ) байланысты дозаның азаюы, себебіне қарамастан, препараттардың біріктіріліміне қарамастан III фазаның клиникалық зерттеулер шеңберінде іздеген пациенттердің 39,5%-ында орын алды. Емдеуді түпкілікті тоқтату туралы III фазаның клиникалық зерттеулері шеңберінде препараттардың кез келген біріктірілімінен іздеген пациенттердің 8,7% - ында хабарланды.
Жағымсыз реакциялар тізімі
Жалпы алғанда, Кискали препаратының қауіпсіздігін бағалау эндокринді еммен біріктірілімде Кискалиді қабылдаған 1065 пациенттің біріктірілген деректер жиынтығына негізделген (ароматаза тежегішімен біріктірілімде N = 582 және фулвестрантпен біріктірілімде N = 483), пациенттерді рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерге HR бойынша оң, HER2 бойынша теріс кең таралған немесе метастаздық сүт безі обырының III фазасы (MONALEESA-2, MONALEESA-7, NSAI, және MONALEESA-3 қабылдау тобы) енгізілді. Тіркеуден кейінгі кезеңде қосымша ЖДР анықталды.
III фазаның бірлескен зерттеулері шеңберінде Кискали препаратымен емдеу кезінде әсер етудің медианалық ұзақтығы 19,2 айды құрады, бұл ретте пациенттердің 61,7%-ы ≥12 ай препарат алды.
III фазаның клиникалық зерттеулері барысында белгілі болған жағымсыз дәрілік

реакциялар (6-кесте) MedDRA реттеуші қызметінің медициналық сөздік органдары жүйесінің кластарына сәйкес санамаланған. Әрбір жүйелік-ағзалық класс шегінде жағымсыз дәрілік реакциялар жиілік бойынша бөлінген, бірінші кезекте анағұрлым жиі реакциялар ұсынылған. Әрбір топтамада жиілігі бойынша жағымсыз реакциялар олардың ауырлық дәрежесінің кему тәртібімен ұсынылған. Бұдан басқа, жағымсыз реакциялар мынадай белгілерді (CIOMS III) пайдалана отырып, жиілік бойынша жіктелген: өте жиі (≥ 1/10); жиі (≥1/100-ден <1/10-ға дейін); жиі емес (≥1/1000-нан < 1/100-ге дейін); сирек (≥1/10 000-нан < 1/1000-ға дейін); өте сирек (< 1/10 000); белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

7-кесте. III фазаның үш клиникалық зерттеулері барысында байқалған жағымсыз дәрілік реакциялар

Жағымсыз реакция	Пайда болу жиілігі
Инфекциялар мен инвазиялар	
Инфекция [1]	Өте жиі
Қан түзу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	
Нейтропения, лейкопения, анемия	Өте жиі
Лимфопения, тромбоцитопения, фебрильді нейтропения	Жиі
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	
Тәбеттің төмендеуі	Өте жиі
Гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	Жиі
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	
Бас ауыруы, бас айналу	Өте жиі
Вертиго	Жиі
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	
Көз жасының көп бөлінуі, көздің құрғауы	Жиі
Жүрек тарапынан бұзылулар	
Естен тану	Жиі
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	
Ентігу, жөтел	Өте жиі
Асқазан-ішек бұзылыстары	
Жүрек айнуы, диарея, құсу, іш қату, іштің ауыруы [2], стоматит, диспепсия	Өте жиі
Дисгевзия	Жиі
Бауыр және өт жолдары тарапынан бұзылулар	
Гепатоуыттылық [3]	Жиі
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	
Алопеция, бөртпе [4], қышыну	Өте жиі
Терінің құрғауы, эритема, витилиго	Жиі
Уытты эпидермальді некролиз (УЭН)*	Белгісіз
Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	
Арқаның ауыруы	Өте жиі
Енгізілген жердегі жалпы бұзылулар мен реакциялар	
Әлсіздік, шеткері ісіну, астения, дене температурасының жоғарылауы	Өте жиі
Ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, ауыздың құрғауы	Жиі
Диагностикалық зерттеулер	
Бауырдың функционалдық сынамаларының ауытқулары [5]	Өте жиі
Қандағы креатинин мөлшерінің жоғарылауы, ЭКГ-да QT аралығының ұзаруы	Жиі

[1] Инфекциялар: несеп шығару жолдарының инфекциялары, тыныс алу жолдарының инфекциялары, гастроэнтерит, сепсис (<1 %).
[2] Іштің ауыруы: іштің ауыруы, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы.
[3] Гепатоуыттылық: цитолиз және бауыр жасушаларының зақымдануы, дәрілік препараттармен туындаған бауырдың зақымдануы (<1%), гепатоуыттылық, бауыр жеткіліксіздігі, аутоиммунды гепатит (жалғыз жағдай).
[4] Бөртпе: бөртпе, макулопапулезді бөртпе, қышитын бөртпе.
[5] Бауырдың функционалды сынамаларының ауытқулары: АЛТ жоғарылауы, АСТ жоғарылауы, қандағы билирубиннің жоғарылауы.
* Қолайсыз реакциялар постмаркетингтік тәжірибе кезінде хабарлады. Олар өздігінен алынған хабарламалардан алынады, олар үшін дәрілік заттың әсерімен жиілікті немесе себеп-салдарлық байланысты сенімді түрде орнату әрдайым мүмкін емес.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Нейтропения

Нейтропения анағұрлым жиі тіркелетін жағымсыз дәрілік реакция болды (75,4%). III фазаны зерттеу барысында Кискали плюс препараттардың кез келген біріктірілімін алған пациенттердің 62,0%-ында ауырлық дәрежесінің 3-ші немесе 4-ші дәрежесіндегі нейтрофилдер санының азаюы (зертханалық зерттеулер деректерінің негізінде) байқалды.

2-ші, 3-ші және 4-ші дәрежелі нейтропениямен ауыратын пациенттерде аурудың басталуына дейінгі орташа уақыт 17 күнді құрады. ≥3-ші ауырлық дәрежесіндегі жағымсыз реакциялар жойылғанға дейінгі медиана уақыты (қалыпқа келтірілгенше немесе ауырлық дәрежесі <3-ші дәрежеге жеткенге дейін) Кискали қабылдау топтарында 12 күн плюс дозаны уақытша тоқтатқаннан және/немесе азайғаннан және/немесе препаратты қабылдауды тоқтатқаннан кейін препараттардың кез келген біріктірілімін құрады. Фебрильді нейтропения III фазаны зерттеу барысында Кискали алған пациенттердің шамамен 1,4% - ында тіркелді. Қызба пайда болған жағдайда пациенттер бұл туралы дереу хабарлауы керек.

Нейтропенияның ауырлығына байланысты оны түзету зертханалық көрсеткіштерді бақылау, препаратты қабылдауды уақытша тоқтату және/немесе дозаны өзгерту арқылы жүргізілді. Нейтропенияға байланысты препаратты қабылдауды мерзімінен бұрын тоқтату жиілігі төмен болды (0,8 %) (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Гепатобилиарлы уыттылық

III фазаның клиникалық зерттеулерінде гепатобилиарлы уыттылықтың көріністері плацебо қабылдау тобындағы пациенттермен салыстырғанда Кискали қабылдау топтарындағы пациенттерде плюс препараттардың кез келген біріктірілімдері және препараттардың кез келген біріктірілімдері (27,3 және тиісінше 19,6%) жиі пайда болды. Бұл ретте 3/4-ші дәрежедегі жағымсыз құбылыстар Кискали плюс препаратымен ем қабылдаған пациенттерде жиі тіркелді (тиісінше 13,2 және 6,1%). Трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы туралы хабарланды. 3-ші немесе 4-ші дәрежелі АЛТ (11,2 және 1,7 %) және АСТ (6,7 және 2,1 %) жоғарылауы сәйкесінше Кискали және плацебо қабылдау топтарында тіркелді. 6 пациентте (A2301 [MONALEESA-2] зерттеуіндегі 4 пациент, АЛТ немесе АСТ деңгейі 154 күн ішінде қалыпқа келген және F2301 зерттеуіндегі 2 пациент [MONALEESA-3], АЛТ немесе АСТ деңгейі тиісінше Кискали препаратын тоқтатқаннан кейін 121 және 532 күн ішінде қалыпқа келген) сілтілік фосфатазаның қалыпты деңгейінде және холестаз болмаған кезде АЛТ немесе АСТ бір мезгілде қалыптың жоғарғы шегінен үш есе жоғары және билирубиннің жалпы деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен екі есе жоғары жоғарылауы байқалды. E2301 (MONALEESA-7) зерттеуінде мұндай жағдайлар тіркелген жоқ.

Препаратты қабылдауды уақытша тоқтату және/немесе гепатобилиарлы уыттылық құбылыстарына байланысты дозаны түзету негізінен АЛТ (7,9%) және/немесе АСТ (7,3%) артуына байланысты Кискалиді плюс препараттардың кез келген біріктірілімін алған пациенттердің 10,4% - ында тіркелді. Кискали препаратымен плюс бауырдың

функционалды сынамаларының ауытқуларына немесе гепатоуыттылығына байланысты препараттардың кез келген біріктірілімімен емдеуді мерзімінен бұрын тоқтату тиісінше 2,4 және 0,3% жағдайда байқалды (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).
III фазаның клиникалық зерттеулері барысында пациенттердің 70,9%-ында (90/127) емдеудің алғашқы 6 айы ішінде 3-ші немесе 4-ші ауырлық дәрежесіндегі АЛТ және АСТ жоғарылауы байқалды. 3-ші немесе 4-ші ауырлық дәрежесіндегі АЛТ/АСТ жоғарылауы бар пациенттерде Кискали қабылдау топтарында аурудың басталуына дейінгі медиана уақыты плюс препараттардың кез келген біріктірілімі 92 күнді құрады. Жағымсыз реакциялар жойылғанға дейінгі медианалық уақыт (қалыпқа келтірілгенге дейін немесе ауырлық дәрежесі <2-ші болғанға дейін) Кискали қабылдау топтарында 21 күн плюс препараттардың кез келген комбинациясын құрады.
QT аралығының ұзаруы
E2301 (MONALEESA-7) зерттеуінде QTcF аралығының бастапқы деңгейден байқалған орташа ұлғаюы NSAI плюс плацебо қабылдау қосалқы тобымен салыстырғанда тамоксифен плюс плацебо қабылдау қосалқы тобында шамамен 10 мс артық болды. Бұл тамоксифеннің өзі QTcF-ке ұзаққа созылатын әсер етті деп болжауға негіз береді, бұл Кискали плюс тамоксифен қабылдау тобында байқалған QTcF мәндерін алуға себеп болуы мүмкін. Плацебо тобында QTcF аралығының бастапқы деңгейден >60 мс ұлғаюы тамоксифен қабылдаған пациенттердің 6/90-ында (6,7 %) байқалды, ал NSAI қабылдаған пациенттерде бұл байқалмады (5.2-бөлімді қараңыз). QTcF аралығының бастапқы деңгейден >60 мс ұлғаюы Кискали плюс тамоксифен қабылдаған 14/87 (16,1 %) пациенттерде және Кискали плюс NSAI қабылдаған 18/245 (7,3 %) пациенттерде байқалды. Кискали препаратын тамоксифенмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды (5.1-бөлімді қараңыз).
III фазаның клиникалық зерттеулерінде Кискали плюс ароматаза тежегіші немесе фулвестрант қабылдау топтарындағы пациенттердің 9,3% - ында және плацебо плюс ароматаза тежегіші немесе фулвестрант қабылдау топтарындағы пациенттердің 3,5% - ында QT аралығын ұзартудың кемінде бір жағдайы (оның ішінде ЭКГ және синкопта QT ұзартылған аралығы) байқалды. ЭКГ деректеріне шолу 15 пациентте (1,4 %) qtcf мәні бастапқы деңгейден >500 мс, ал 61 пациентте (5,8 %) QTcF аралығының жоғарылауы бастапқы деңгейден >60 мс құрағанын көрсетті. Екі бағытты тахикардияның дамуы туралы хабарланған жоқ. ЭКГ және синкопеде (естен тану) QT аралығының ұзаруы салдарынан дозаны уақытша тоқтату/түзету Кискали плюс ароматаза тежегіші немесе фулвестрант препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 2,9% - ында тіркелді.
ЭКГ деректерін талдау көрсеткендей, 55 пациентте (5,2 %) және 11 пациентте (1,5 %) бастапқы деңгейден QTcF >480 мс кем дегенде бір жағдай Кискали плюс ароматаза тежегіші немесе фулвестрант қабылдау топтарында және плацебо плюс ароматаза тежегіші немесе фулвестрант қабылдау топтарында байқалды. QTcF >480 мс аралығының ұзаруы бар пациенттер арасында оның ұлғаюына дейінгі медиана уақыты препараттардың біріктірілімдеріне қарамастан 15 күнді құрады. Бұл өзгерістер дозаны уақытша тоқтату және/немесе азайту кезінде қайтымды болды (4.2, 4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).
Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер
Үш тірек зерттеу аясында рибоциклибпен 341 пациент және бүйрек функциясының орташа бұзылуы бар 97 пациент емделді. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттер осы зерттеулерге енгізілмеген (5.1-бөлімді қараңыз). Бастапқы деңгейде бүйрек функциясының бұзылу дәрежесі мен емдеу кезінде қандағы креатинин деңгейінің мәні арасындағы корреляция анықталды. Бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерде QT аралығының ұзару жиілігінің және тромбоцитопенияның шамалы ұлғаюы байқалды. Уыттылықтың осы түрлері кезінде дозаны мониторингілеу және түзету жөніндегі ұсынымдарды 4.2-бөлімдерден қараңыз.

және 4.4.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП "пайда-қауіп" арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

"Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы" ШЖҚ РМК http://www.ndda.kz

4.9 Артық дозалануы

Кискали препаратының артық дозалануының тіркелген жағдайларымен жұмыс тәжірибесі шектеулі. Артық дозаланған жағдайда жүрек айну және құсу сияқты симптомдар пайда болуы мүмкін. Сонымен қатар, гематологиялық уыттылық (мысалы, нейтропения, тромбоцитопения) және QTc аралығының ұзаруы мүмкін. Артық дозаланудың барлық жағдайларында қажет болған жағдайда жалпы симптоматикалық және демеуші ем жүргізген жөн.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Рибоциклиб.

АТХ коды L01XE42

Әсер ету механизмі

Рибоциклиб - биохимиялық талдаулардың деректері бойынша 0,01 (4,3 нг/мл) және тиісінше 0,039 мкМ (16,9 г/мл) концентрация мәндері кезінде оларды 50% тежеуді (IC_{50}) қамтамасыз ететін циклинге тәуелді киназалардың (CDK) 4 және 6 селективті тежегіші. Бұл киназалар D-циклдермен байланыстыру жағдайында белсенді болады және жасуша циклінің дамуына және жасуша пролиферациясына әкелетін сигнал беру жолдарында үлкен рөл атқарады. D-CDK4/6 циклин кешені ретинобластома ақуызының (pRb) фосфорлануына байланысты жасушалық циклдің дамуын реттейді.

Фармакодинамикалық әсерлері

In vitro рибоциклиб pRb фосфорлануын азайтты, бұл G1 фазасында жасуша циклінің тоқтап қалуына және сүт безі обырының жасушалық желілерінде жасуша пролиферациясының төмендеуіне әкелді. *In vivo* рибоциклибпен монотерапия жақсы төзімді дозаларда ісіктің регрессиясын тудырды, бұл PRB фосфорлануының тежелуімен байланысты болды.

Пациенттен ксенотрансплантатпен алынған сүт безі обырының эстроген рецепторы бойынша оң үлгілерді пайдалана отырып *in vivo* зерттеулерінде рибоциклиб пен антиэстрогендердің (мысалы, летрозол) біріктірілімі ісіктің тұрақты регрессиясымен ісіктің өсуінің елеулі тежелуіне және әрбір препаратпен салыстырғанда жеке қабылдауды тоқтатқаннан кейін ісіктің қайта өсуінің кідіруіне әкелді. Сонымен қатар, рибоциклиб үшін фулвестрантпен біріктірілген ісікке қарсы *in vivo* белсенділігі иммун тапшылығы бар тышқандарда және ZR751 ER+ сүт безі обырының ксенотрансплантаттарымен бағаланды және фулвестрантпен біріктіру ісік өсуінің толық тежелуіне әкелді.

Белгілі ER статусы бар сүт безі обырының жасушалық желілерінің мысалында рибоциклиб ER–ге қарағанда ER+ сүт безі обыры кезінде үлкен тиімділік көрсетті. Осы уақытқа дейін сыналған клиникаға дейінгі модельдерде рибоциклиб әсерін көрсету үшін өзгермейтін pRb қажет болды.

Жүректің электрофизиологиялық зерттеуі

Рибоциклибтің QTc аралығына әсерін бағалау үшін жалпы қатерлі ісігі бар

пациенттерде тепе-теңдік күйіне жеткен кезде бір дозадан кейін жүргізілген сериялық үштік ЭКГ таңдалды. А фармакокинетика мен фармакодинамиканың өзара байланысын талдау 50-ден 1200 мг-ға дейінгі дозалар ауқымында рибоциклибпен ем қабылдаған 997 пациентте жүргізілді. Бұл талдау рибоциклиб концентрацияға тәуелді QTc аралығының ұлғаюына себеп болды деп болжайды. NSAI немесе фулвестрантпен біріктірілімде 600 мг Кискали үшін бастапқы деңгейден QTcF есептелген орташа өзгерісі 22,0 мс (90% CA: 20,56; 23,44) және тамоксифенмен біріктірілімдегі 34,7 мс (90% CA: 31,64; 37,78) салыстырғанда, C_{max} орташа геометриялық мәні тепе-тең жағдайда) тиісінше 23,7 мс (90% CA: 22,31; 25,08) құрады (4.4-бөлімді қараңыз).

Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік

CLEE011A2301 (MONALEESA-2) зерттеу

Кискали препаратын бағалау постменопаузадан кейінгі әйелдерді HR-оң, HER2-теріс кең таралған сүт безі обырымен емдеу кезінде рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, III фазаның көп орталықты клиникалық зерттеуінде жүргізілді, олар монотерапия ретінде летрозолмен салыстырғанда летрозолмен біріктірілген кең таралған ауру бойынша алдыңғы ем алған жоқ.

Жалпы алғанда, 668 пациент 600 мг летрозол және (N = 334) немесе плацебо және летрозол (N = 334 кезінде) дозасында Кискали препаратын алу үшін 1:1 қатынасында бауыр және/немесе өкпеге метастаздардың болуына сәйкес стратификацияланған [иә (n= 292 (44 %)] және жоқ [n = 376 (56 %)]). Аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары зерттеу топтары арасында теңдестірілген және салыстырылды. Кискали 28 күн бойы тәулігіне бір рет 2,5 мг дозада летрозолмен біріктірген кезде келесі 7 күн ішінде емдеуді тоқтатумен 21 жүйелі күн ішінде тәулігіне 600 мг дозада ішке қабылдау үшін тағайындалды. Пациенттерге зерттеу барысында немесе аурудың өршуінен кейін плацебо тобынан Кискали тобына өтуге рұқсат етілмеді.

Осы зерттеуге енгізілген пациенттердің жас медианасы 62 жасты құрады (23-тен 91 жасқа дейін). Пациенттің 44,2% - ы 65 жастан асқан, оның ішінде 75 жастан асқан 69 пациент. Зерттеуге енгізілген пациенттер еуропеоидті нәсілге (82,2 %), негроидты нәсілге (2,5 %) және азиялық (7,6%) қатысты болды. Барлық пациенттердің ECOG шкаласы бойынша функционалдық статусы 0 немесе 1-ге тең болды. Кискалиді қабылдау тобында пациенттердің 46,6% - ы неоадъювантты немесе адъювантты химиотерапиядан өтті, ал пациенттердің 52,4% - ы зерттеуге енгізілгенге дейін неоадъювантты немесе адъювантты ем ретінде антигормональді ем алды. Пациенттердің 34,1% - ында de novo метастаздық обыр бар. Пациенттердің 22,0% — ында тек сүйекте метастаздар, ал пациенттердің 58,8% - ында ішкі ағзаларда метастаздар болды. Бұрын анастрозолмен немесе летрозолмен нео-/адъювантты ем қабылдаған пациенттер емдеуді рандомизациядан кемінде 12 ай бұрын аяқтауы тиіс.

Бастапқы талдау

Зерттеудің бастапқы критерийін зерттеушінің тұтас популяцияны (барлық рандомизацияланған пациенттер) бағалау деректері бойынша тығыз ісіктер (RECIST v1.1) кезінде жауапты бағалау критерийлерін пайдалана отырып, үдеусіз өміршеңдіктің (ҮӨ) 80% нысаналы құбылыстары туындағаннан кейін жүргізілген жоспарланған аралық талдау барысында алды, ол салыстырмалы жасырын тәуелсіз орталық рентгенологиялық бағалау барысында расталды.

Тиімділікті бағалау нәтижелері клиникалық маңызды емдік әсері болған кезде толық іріктемені (қауіптер қатынасы = 0,556 95% CI кезінде: 0,429, 0,720, бір жақты стратификацияланған логрангтік критерий, p = 0,00000329 мәні) талдау кезінде плацебо плюс летрозол алған пациенттермен салыстырғанда Кискали плюс летрозол алған пациенттерде ҮӨ көрсеткішінің статистикалық маңызды жақсаруын көрсетті.

Кискали мен летрозолды қабылдау тобында және плацебо мен летрозолды қабылдау тобында денсаулықтың жалпы жағдайы/өмір сапасы бойынша деректер арасында елеулі айырмашылық анықталған жоқ.

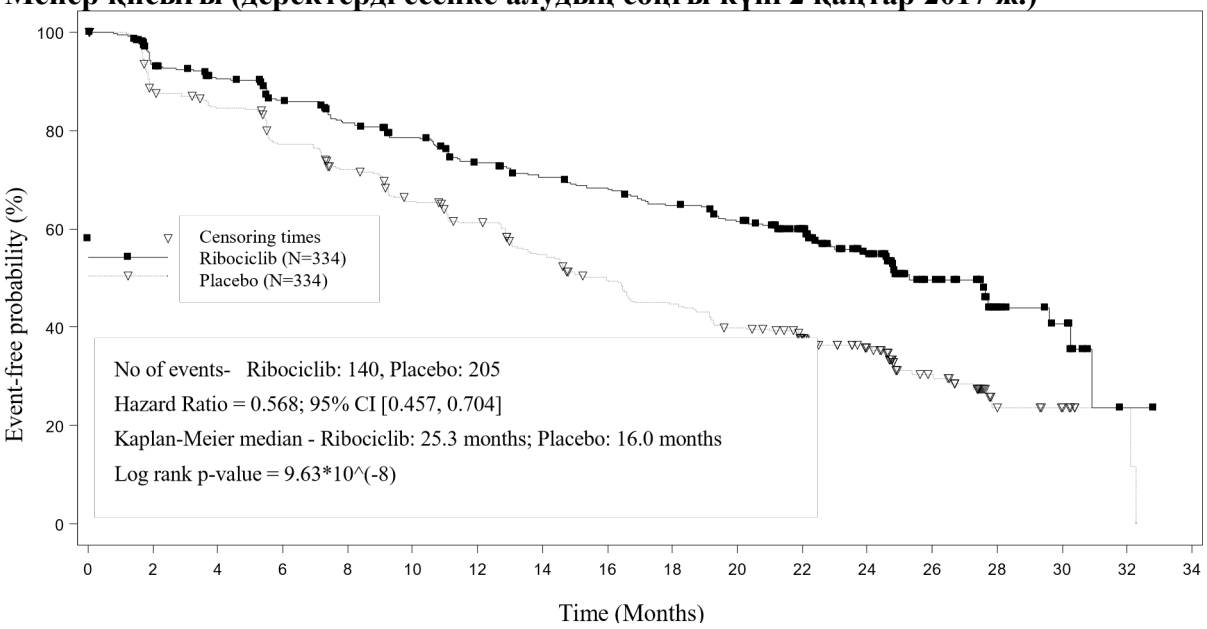
8 және 9-кестелерде тиімділік бойынша деректердің ең соңғы жаңартылуы ұсынылған (деректерді есепке алудың соңғы күні 2017 жылғы 2 қаңтар).
ҮӨ медианасы рибоциклиб плюс летрозол қабылдаған топта 25,3 айды (95% CI: 23,0 және 30,3) және плацебо плюс летрозол қабылдаған пациенттерде 16 айды (95% CI: 13,4, 18,2) құрады. Рибоциклиб плюс летрозол алған пациенттердің 54,7% - ында 24 айдан кейін плацебо плюс летопрозол тобындағы пациенттердің 35,9% - бен салыстырғанда өміршеңдіксіз үдеу байқалды.

8-кесте. MONALEESA-2-зерттеушінің рентгенологиялық бағалау деректері бойынша тиімділікті бағалау нәтижелері (ҮӨ) (деректерді есепке алудың соңғы күні 2 қаңтар 2017 ж.)

	Жаңартылған талдау	
	Кискали плюс летрозол n = 334	Плацебо плюс летрозол n = 334
Үдеусіз өміршеңдік (ҮӨ)		
ҮӨ медианасы [айлар] (95% CI)	25,3 (23,0–30,3)	16,0 (13,4–18,2)
Қауіптер қатынасы (95% CI)	0,568 (0,457–0,704)	
p-көрсеткіші [a]	$9,63 \times 10^{-8}$	
CI = сенімді аралық; N = пациенттер саны. [a] бір жақты стратификацияланған логрангтік критерийді қолдана отырып есептелген p-мәні.		

ҮӨ медианасы рибоциклиб плюс летрозол алған топта 25,3 айды (95% CI: 23,0 және 30,3) және плацебо плюс летрозол қабылдаған пациенттерде 16 айды (95% CI: 13,4, 18,2) құрады. Рибоциклиб плюс летрозол алған пациенттердің 54,7% - ында 24 айдан кейін плацебо плюс летопрозол тобындағы пациенттердің 35,9% - бен салыстырғанда үдеусіз өміршеңдік байқалды.
Кискали мен летрозолды қабылдау тобы мен плацебо мен летрозолды қабылдау тобы (ОР 0,746 [95% CI: 0,517; 1,078]) арасында жалпы тіршілік ету көрсеткішінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ. ЖӨ бойынша толық емес деректер ұсынылған.

1-сурет. MONALEESA-2 - зерттеушінің бағалауы бойынша ҮӨ үшін Каплан-Мейер қисығы (деректерді есепке алудың соңғы күні 2 қаңтар 2017 ж.)



	Қауіп тобына жататын пациенттердің саны																	
Уақыты	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Рибоциклиб	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Плацебо	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Сроки цензурирования
Рибоциклиб (N = 334)
Плацебо (N = 334)

Емдік әсердің ішкі біркелкілігін зерттеу үшін болжамдық факторлар мен бастапқы сипаттамаларды ескере отырып, алдын-ала берілген қосалқы топтарда ҮӨ-ге бірқатар сынақтар жүргізілді. Пациенттердің барлық жекелеген қосалқы топтарында олардың жасын, нәсілін, алдыңғы адъювантты немесе неоадъювантты химиотерапияны не гормональді ем жүргізуді, бауырды және/немесе өкпені және метастаздарды сүйекке ғана тартуды ескере отырып, Кискали плюс летрозол қабылдау тобының пайдасына аурудың өршу немесе өлім қаупінің төмендегені анықталды. Нәтижелер бауырдағы және/немесе өкпедегі метастаздары бар пациенттерде (ҚҚ 0,561 [95 % CI: 0,424; 0,743], медианалық үдеусіз өміршеңдік [мҮӨ] монотерапия ретінде летрозол тобындағы 13,4 аймен салыстырғанда Кискалиді қабылдау тобында плюс летрозолды 24,8 айды құрады) немесе бауырдағы және/немесе өкпедегі метастаздары жоқ пациенттерде (ҚҚ 0,597 [95% CA: 0,426, 0,837], ортҮӨ 18,2 айға қарсы 27,6 ай) айқын болды.

Жалпы жауап және клиникалық тиімділік жиілігі бойынша жаңартылған деректер 9-кестеде келтірілген.

9-кесте. MONALEESA-2 - зерттеушінің бағалауы бойынша тиімділікті бағалау нәтижелері (ОЖЖ, КТЖ) (деректерді есепке алудың соңғы күні 2 қаңтар 2017 ж.)

Талдау	**Кискали + летрозол (%, 95 % CI)**	**Плацебо + летрозол (%, 95 % CI)**	**p-мәні [c]**
Толық іріктеу бойынша талдау	**n = 334**	**n = 334**	
Объективті жауаптың жиілігі [a]	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Клиникалық тиімділік жиілігі [b]	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Ауру көрінісі өлшенетін пациенттер	**n = 257**	**n = 245**	
Объективтік жауап жиілігі [a]	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Клиникалық тиімділік жиілігі [b]	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

[a] ОЖЖ: объективті жауаптардың жиілігі = толық немесе ішінара жауап берген пациенттердің пайызы. [b] КТЖ: клиникалық тиімділік жиілігі = толық + ішінара жауап берген пациенттердің = үлесі (+ аурудың тұрақтануы немесе толық емес жауап/≥24 апта ішінде аурудың өршуінің болмауы). [c] p-мәндері Кохран-Мантель-Хензельдің бір жақты хи-квадрат критерийінен алынады.

Жалпы өміршеңдіктің қорытынды талдауы

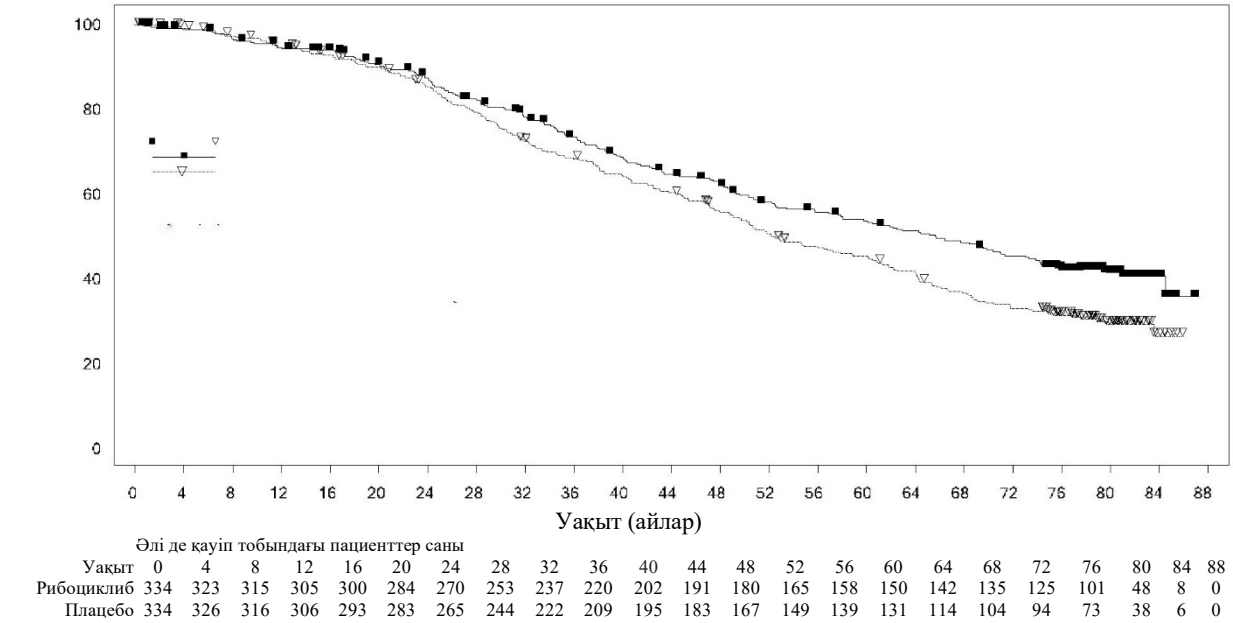
Толық зерттелген популяция мен қосалқы топтарды талдау үшін осы соңғы ЖӨ талдауының нәтижелері 10-кестеде және 2-суретте көрсетілген.

10-кесте. MONALEESA-2 — Тиімділікті бағалау нәтижелері (ЖӨ) (деректерді соңғы есепке алу күні 10 маусым 2021 ж.)

Жалпы өміршеңдік, зерттеудің жалпы популяциясы	Кискали плюс летрозол, n = 334	Плацебо плюс летрозол, n = 334
Оқиғалар саны — n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
ЖӨ медианасы, айлар (95 % СА)	63,9 (52,4, 71,0)	51,4 (47,2, 59,7)
Қауіптер қатынасы[a] (95% СА)	0,765 (0,628, 0,932)	
p-көрсеткіш[b]	0,004	
Оқиғасыз өміршеңдік жиілігі, % (95 % СА)		
24 ай	86,6 (82,3, 89,9)	85,0 (80,5, 88,4)
60 ай	52,3 (46,5, 57,7)	43,9 (38,3, 49,4)
72 ай	44,2 (38,5, 49,8)	32,0 (26,8, 37,3)

СА=сенім аралығы
[a] Қауіптер қатынасы Кокстың стратификацияланған моделін қолдана отырып алынды.
[b] p-мәні бір жақты логарифмдік дәреже өлшемінен алынады (p < 0.0219 жоғары тиімділікті растау үшін).
IRT сәйкес өкпедегі және/немесе бауырдағы метастаздардың мәртебесі бойынша стратификация

2-сурет. MONALEESA-2 — Каплан-Мейер қисығы бүкіл популяция шеңберіндегі ЖӨ үшін (деректерді есепке алудың соңғы күні 10 маусым 2021 ж)



Әлі де қауіп тобындағы пациенттер саны

Уақыт	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88
Рибоциклиб	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135	125	101	48	8	0
Плацебо	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104	94	73	38	6	0

Лог-ранг өлшемі және Кокс моделі ART сәйкес бауыр және/немесе өкпедегі метастаздар бойынша стратификацияланады. Бір жақты P-мәні стратификацияланған логарифмдік дәреже өлшемінен алынады.

CLEE011E2301 (MONALEESA-7) зерттеуі

Кискали препаратын бағалау NSAI немесе тамоксифен плюс гозерелинмен біріктірілімдегі плацебомен салыстырғанда nsai немесе тамоксифен және гозерелинмен біріктірілімде HER2 бойынша теріс гормондық рецепторлар бойынша оң, предменопауза және перименопауза кезеңінде әйелдерді емдеуде III фазаның рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, көп орталықты клиникалық зерттеуінде жүргізілді. MONALEESA-7 зерттеуіндегі пациенттер бұрын кең таралған сүт безі обырының эндокриндік емін алмаған.

Жалпы алғанда 672 пациент Кискали препаратын 600 мг плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин (n = 335) немесе плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин (n = 337) дозада қабылдау үшін бауырдағы және/немесе өкпедегі метастаздардың (иә [n = 344 (51,2 %)] немесе жоқ [n = 328 (48,8 %)]) болуы бойынша стратификациялаумен, анамнезінде (иә [n = 120 (17,9 %)] немесе жоқ [n = 552 (82,1 %)]) кеш сатыдағы ауруға қатысты химиотерапиямен және біріктірілген эндокриндік ем (NSAI және гозерелин [n = 493 (73,4 %)] немесе тамоксифен және гозерелин [n = 179 (26,6 %)]) үшін басқа да препаратпен 1:1 қатынасында рандомизацияланды. Аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары зерттеу топтары арасында теңдестірілген және салыстырылды. Кискалиді келесі 7 күн ішінде NSAI (летрозол 2,5 мг немесе анастрозол 1 мг) немесе тамоксифенмен (20 мг) 28 күн ішінде тәулігіне бір рет ішке және гозерелинмен (3,6 мг) аурудың өршуіне немесе уыттылықтың жол берілмейтін деңгейіне дейін әр 28 күн сайын тері астына қабылдау кезінде қабылдау болмаған кезде қатарынан 21 күн ішінде тәулігіне 600 мг дозада ішке қабылдау үшін тағайындады. Пациенттерге зерттеу барысында немесе аурудың өршуінен кейін плацебо тобынан Кискалиді қабылдау тобына өтуге рұқсат етілмеді. Біріктірілген эндокриндік ем үшін басқа препаратты ауыстыруға да тыйым салынды.

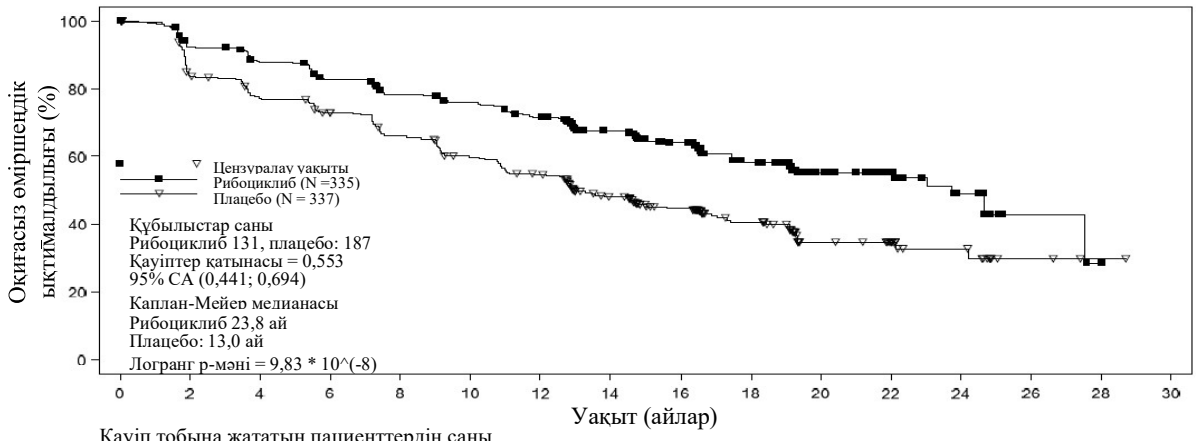
Осы зерттеуге енгізілген пациенттердің орташа жасы 44 жасқа тең болды (25-тен 58 жасқа дейін), пациенттердің 27,7% - ы 40 жастан кіші болды. Зерттеуге енгізілген пациенттердің көпшілігі еуропеоидті (57,7 %), моңғолоид (29,5 %) немесе негроидты нәсілді (2,8%) болды және барлық дерлік пациенттерде (99,0 %) ECOG шкаласы бойынша бастапқы функционалды статусы 0 немесе 1-ге тең болды. Осы 672 пациенттің ішінен зерттеуге енгізілгенге дейін пациенттердің 14% - ы бұрын метастаздарға байланысты химиотерапиядан өткен, пациенттердің 32,6% - ы адъювантты және 18,0% - ы неоадъювантты химиотерапиядан өткен, ал 39,6% - ы адъювантты және 0,7% - ы неоадъювантты ем жағдайында эндокринді ем алған. E2301 зерттеуінде пациенттердің 40,2 % — ында *de novo* метастаздары, 23,7 % — ы тек сүйектерде және 56,7% - ы ішкі ағзалары болды.

Зерттеу толық іріктемені талдау шеңберінде зерттеушінің бағалау деректері бойынша (барлық рандомизацияланған пациенттер) RECIST v1.1 критерийлерін пайдалана отырып, үдеусіз өміршеңдік (ҮӨ) 318 құбылысы туындағаннан кейін жүргізілген бастапқы талдау сәтіндегі бастапқы критерийге сәйкес келді. Тиімділікті алғашқы бағалау нәтижелері салыстырмалы жасырын тәуелсіз орталық рентгенологиялық бағалау негізінде ҮӨ нәтижелерімен расталды. ҮТҚ алғашқы талдау жүргізу сәтінде кейінгі бақылаудың медианалық ұзақтығы 19,2 айды құрады.

Зерттеудің бүкіл популяциясы бойынша тиімділікті бағалау нәтижелері клиникалық маңызды емдік әсері болған кезде плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин алатын пациенттерде плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин (ҚҚ= 0,553 95% СА кезінде: 0,441; 0,694; бір жақты стратификацияланған логрангтік критерий; p-мәні = $9,83 \times 10^{-8}$) алатын пациенттермен салыстырғанда ҮӨ көрсеткішінің статистикалық маңызды жақсаруын көрсетті. ҮӨ медианасы 23,8 айды құрады (95% CI: 19,2; НО) Кискали плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин және плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин қабылдаған пациенттерде 13,0 ай (95% СА: 11,0; 16,4).

ҮӨ тарату деректері 2-суреттегі ҮӨ үшін Каплан-Мейер қисық сызығында жинақталған.

3-сурет. MONALEESA-7 - бүкіл популяция шеңберіндегі зерттеушінің бағалауы бойынша ҮӨ үшін Каплан-Мейер қисығы



Қауіп тобына жататын пациенттердің саны

Уақыты (ай)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Рибоциклиб	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Плацебо	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

Рандомизацияланған пациенттердің шамамен 40% - ынан тұратын кездейсоқ таңдалған кіші топтың салыстырмалы тәуелсіз орталық рентгенологиялық бағалауына негізделген ҮӨ үшін нәтижелер зерттеушінің бағалауына негізделген тиімділікті бастапқы бағалау нәтижелерін растады (ҚҚ = 95% CA кезінде 0,427: 0,288, 0,633).

ҮӨ бастапқы талдау жүргізу сәтінде жалпы өміршеңдік бойынша деректер 89 (13 %) өлім-жітім көрсеткішімен (ҚҚ= 0,916 [95% CA: 0,601; 1,396]) әлі дайын болған жоқ.

Зерттеушінің RECIST v1.1 негізіндегі бағалауы бойынша объективті жауаптың жиілігі (ОЖЖ) плацебо тобымен салыстырғанда (29,7%, 95% CA: 24,8; 34,6; p = 0,00098) Кискали қабылдау тобында жоғары болды (40,9%; 95% CA: 35,6; 46,2). Клиникалық тиімділіктің байқалатын жиілігі (КТЖ) Кискалиді қабылдау тобында жоғары болды (79,1 %; 95% CA:

74,8; 83,5) плацебо тобымен салыстырғанда (69,7%, 95% CA: 64,8; 74,6; p = 0,002).

Кискали немесе плацебо препаратын nsai плюс гозерелинмен біріктіріп алған 495 пациенттің алдын ала берілген қосалқы тобын талдау шеңберінде, ҮӨ медианасы 27,5 айға (95% CA: 19,1; бірақ) Кискали плюс NSAI алған қосалқы топта және плацебо плюс NSAI алған қосалқы топта 13,8 айға (95% CA: 12,6; 17,4]) тең болды (ҚҚ: 0,569; 95% CA: 0,436; 0,743). Тиімділікті бағалау нәтижелері 11-кестеде жинақталған, ал ҮӨ үшін Каплан-Мейер қисықтары 4-суретте көрсетілген.

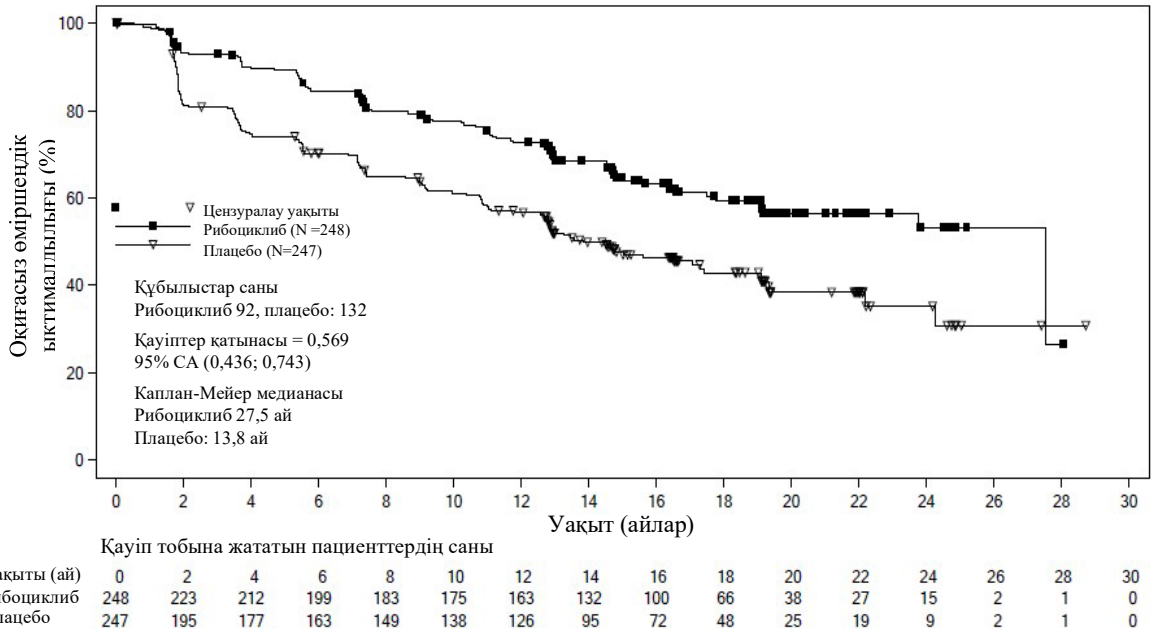
11-кесте. MONALEESA-7 - NSAI алған пациенттерде тиімділікті бағалау нәтижелері (ҮӨ)

	Кискали плюс NSAI плюс гозерелин N = 248	Плацебо плюс NSAI плюс гозерелин N = 247
Үдеусіз өміршеңдік (ҮӨ) [a]		
ҮӨ медианасы [айлар] (95% CI)	27,5 (19,1; БЖ)	13,8 (12,6–17,4)
Қауіптер қатынасы (95% CI)	0,569 (0,436; 0,743)	

CA= сенімді аралық; N = пациенттер саны, БЖ= бағалау жатпайды

[a] - ҮӨ зерттеушінің рентгенологиялық бағалау деректеріне негізделген

4-сурет. MONALEESA-7 - NSAI алған пациенттерді зерттеушінің бағалауы бойынша ҮӨ үшін Каплан-Мейер қисығы



Қауіп тобына жататын пациенттердің саны

Уақыты (ай)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Рибоциклиб	248	223	212	199	183	175	163	132	100	66	38	27	15	2	1	0
Плацебо	247	195	177	163	149	138	126	95	72	48	25	19	9	2	1	0

RECIST v1.1 негізінде зерттеушіні бағалау бойынша объективті жауап жиілігі (ОЖЖ) және клиникалық тиімділік жиілігі (КТЖ) көрсеткіштері үшін тиімділікті бағалау нәтижелері 12-кестеде берілген.

12-кесте. MONALEESA - 7-NSAI алған пациенттерді зерттеушінің бағалауы бойынша тиімділікті бағалау нәтижелері (КТЖ, ОЖЖ)

Талдау	Кискали плюс NSAI плюс гозерелин (%, 95 % CI)	Плацебо плюс NSAI плюс гозерелин (% , 95% CI)
Толық іріктеу бойынша талдау	N = 248	N = 247
Объективтік жауап жиілігі (ОЖЖ)[a]	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Клиникалық тиімділік жиілігі (КТЖ)[b]	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Ауру көрінісі өлшенетін пациенттер	N = 192	N = 199
Объективтік жауап жиілігі [a]	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Клиникалық тиімділік жиілігі [b]	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)

[a]ОЖЖ: жауабы толық + жартылай пациенттер үлесі
[b]КТЖ: жауабы толық + жартылай пациенттер үлесі + (ауру тұрақтылығы немесе толық емес жауап/ ≥24 апта бойы ауру үдемеген)

Кискали плюс NSAI қосалқы тобындағы нәтижелер жасы, нәсілі, алдыңғы адъювантты/неоадъювантты химиотерапия немесе гормональді ем, бауырдың және/немесе өкпенің зақымдануы және сүйектегі метастаздарды ескере отырып, кіші топтармен салыстырылды.

Жалпы өміршеңдік деңгейі бойынша толығырақ жаңартылған деректер (деректерді жинауды аяқтау күні 2018 жылғы 30 қараша) 3 кестеде және 5 және 6-суреттерде ұсынылған.

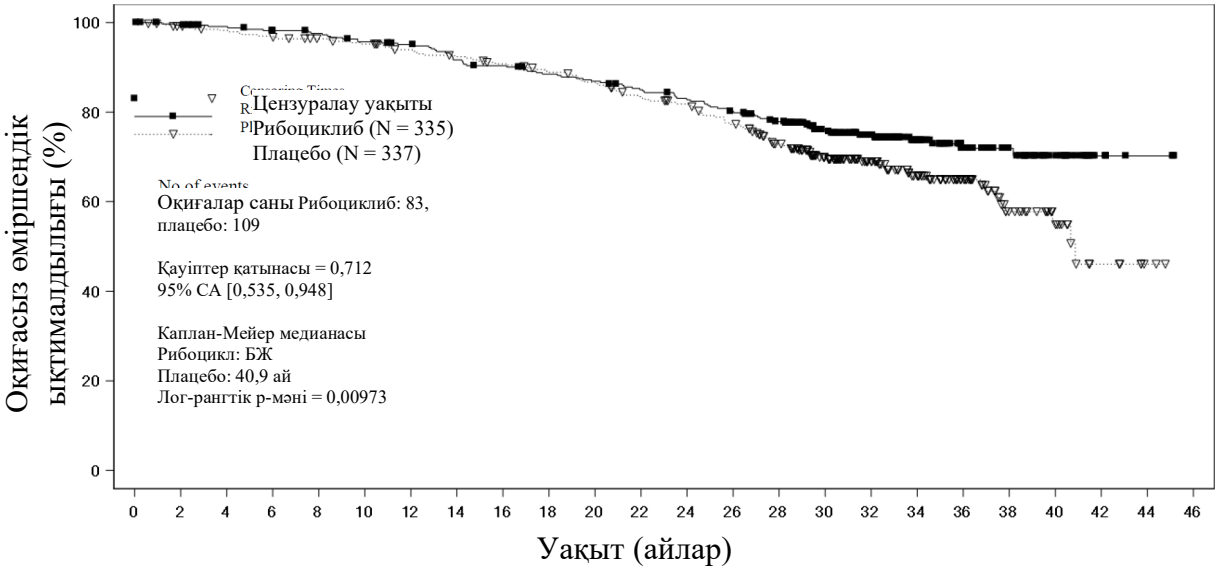
ЖӨ екінші талдауында зерттеу негізгі қосымша соңғы нүктеге жетті, бұл ЖӨ статистикалық маңызды жақсарғанын көрсетті.

13-кесте. MONALEESA - 7-тиімділікті бағалау нәтижелері (ЖӨ) (деректерді соңғы есепке алу күні 30 қараша 2018 ж.)

	Жаңартылған талдау деректері (деректерді жинауды аяқтау күні 2018 жылғы 30 қараша)	
Зерттеудің жалпы өміршеңдік деңгейі, жалпы популяциясы	**Кискали 600 мг N=335**	**Плацебо N=337**
Оқиғалар саны-n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
ЖӨ медианасы [айлар] (95% СА)	АЖ (БЖ, БЖ)	40,9 (37,8, БЖ)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,712 (0,535, 0,948)	
p-мәні [a]	0,00973	
Жалпы өміршеңдік деңгейі, NSAI қосалқы тобы	**Кискали 600 мг n=248**	**Плацебо n=247**
Оқиғалар саны-n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
ЖӨ медианасы [айлар] (95% СА)	АЖ (БЖ, БЖ)	40,7 (37,4, БЖ)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,699 (0,501, 0,976)	

СА: сенімді аралық, БЖ: бағалау бағалауға жатпайды, N: пациенттер саны;
[a] p-мәні метастаздар бойынша өкпеге және/немесе бауырға стратификацияланған бір жақты логранг критерийін пайдалана отырып, кең таралған ауру кезінде химиотерапия және IRT сәйкес біріктірілген эндокриндік емге арналған препарат алдында алады (интерактивті рандомизация технологиялары).

5-сурет. MONALEESA-7-Каплан-Мейердің ЖӨ соңғы талдау кестесі (деректерді жинауды аяқтау күні 2018 жылғы 30 қараша)

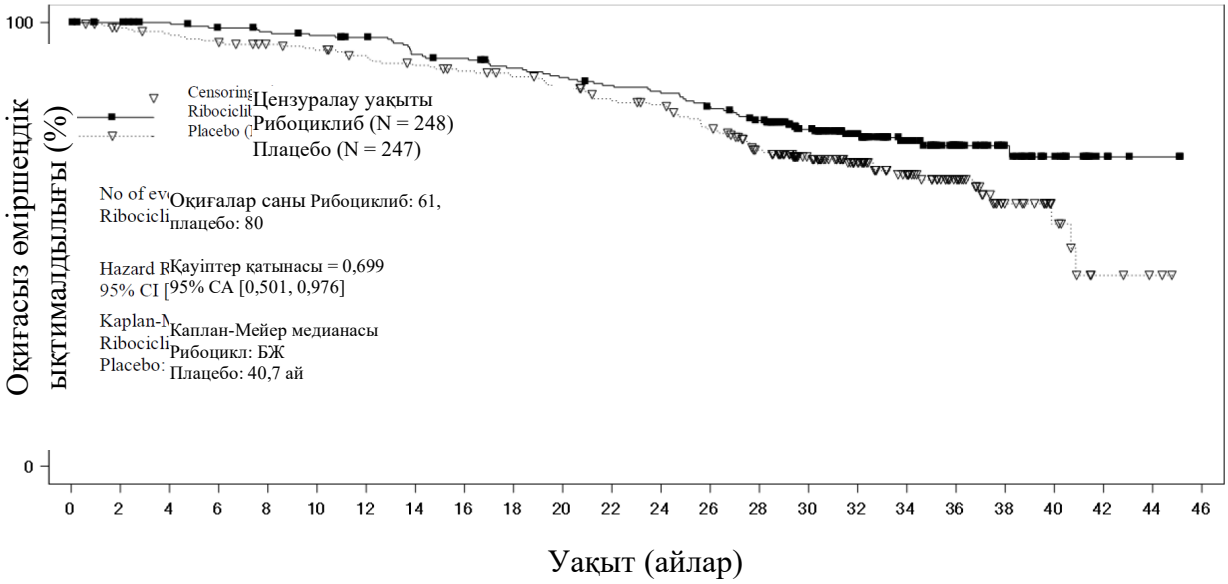


Әлі де қауіп тобына жататын пациенттердің саны (айлар)

Уақыт (айлар)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Рибоциклиб	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Плацебо	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

Кең таралған ауру кезіндегі химиотерапияның және IRT сәйкес біріктірілген эндокриндік емдеу алдындағы өкпеге және/немесе бауырға метастаздар бойынша стратификацияланған логрангтік критерий

6-сурет. MONALEESA - 7 - NSAI алған пациенттерде Каплан-Мейердің ЖӨ қорытынды талдауының кестесі (деректерді жинауды аяқтау күні 2018 жылғы 30 қараша)



Әлі де қауіп тобына жататын пациенттердің саны (айлар)

Уақыт (айлар)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Рибоциклиб	248	245	241	236	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Плацебо	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

Бұдан басқа, бұрын зерттеуде рибоциклиб алған пациенттерде келесі желіні емдеу немесе өлім (ҮӨ2) кезінде өршу ықтималдығы зерттеудің жалпы популяциясында ҚҚ 0,692 (95% CA: 0,548, 0,875) плацебо тобындағы пациенттермен салыстырғанда төмен болды. ҮӨ2 медианасы плацебо тобында 32,3 айды құрады (95% CA: 27,6, 38,3) және рибоцилиб тобында (95% CA: 39,4, БЖ) қол жеткізілген жоқ. Ұқсас нәтижелер NSAI қосалқы тобында ҚҚ 0,660 (95% CA: 0,503, 0,868) және рибоцикл тобында қол жеткізілмеген ҮӨ2 (95% CA: 26,9, 38,3) салыстырғанда плацебо тобындағы ҮӨ2 32,3 айлық медианамен (95% CA: 39.4, БЖ) байқалды.

CLEE011F2301 зерттеуі (MONALEESA-3)

Кискали препаратын бағалау III фазаның рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, көп орталықты клиникалық зерттеуінде бұрын эндокриндік ем қабылдамаған немесе монотерапия ретінде фулвестрантпен салыстырғанда фулвестрантпен біріктірілімде бірінші желінің эндокриндік емін ғана қабылдаған HER2 бойынша кең таралған сүт безі обыры бойынша жағымсыз, гормондық рецепторлар бойынша оң менопаузадан кейінгі кезеңде әйелдерді және ерлерді емдеген кезде жүргізілді.

Жалпы, бауырға және/немесе өкпеге метастаздар болуы бойынша стратификацияланған (иә [n = 351 (48,3 %)] немесе жоқ [n = 375 (51,7 %)]) және алдыңғы эндокриндік емге сәйкес (A [n = 354 (48,8 %)] немесе B [n = 372 (51,2 %)]) әйел жынысты 726 пациент 600 мг дозада Кискали плюс фулвестрант (n = 484) немесе плацебо плюс фулвестрант (n = 242) қабылдау үшін 2:1 арақатынаста рандомизацияланған. Аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары теңгерімді болды және зерттеу топтары арасында салыстырмалы болды. 600 мг дозада Кискали немесе плацебо 1 циклдің 1 және 15 күндері және әрбір келесі 28 күндік циклдың 1 күні тәулігіне бір рет бұлшықет ішіне 500 мг дозада фулвестрантпен бірге келесі 7 күн бойы қабылдамай күнделікті келесі 21 күн бойы ішке қабылдау үшін тағайындалды. Пациенттерге зерттеу барысында немесе ауру үдегеннен кейін плацебо тобынан Кискали қабылдау тобына өтуге рұқсат етілмейді.

Бұл зерттеуге енгізілген пациенттердің медианалық жасы 63 жасқа тең болды (31-ден 89 жасқа дейінгі аралықта). Пациенттердің 46,7 %-ының жасы 65 жасты және одан да көп жасты құрады,оның ішінде пациенттердің 13,8% - ы 75 және одан да көп жаста болды. Зерттеуге қатыстырылған пациенттер еропалық (85,3 %), моңғол (8,7 %)

немесе қара нәсілге (0,7%) жатты және іс жүзінде барлық пациенттерде (99,7 %) ECOG шкаласы бойынша функционалдық статус 0 немесе 1 тең болды. Бұл зерттеуге емнің бірінші және екінші желісінің (19,1%-да *de novo* метастазасы болған) пациенттер енгізілді. Зерттеуге қосылғанға дейін пациенттердің 42,7% адъювантты және 13,1% неоадъювантты химиотерапияға ұшырады, ал 58,5% адъювантты жағдайда және 1,4% неоадъювантты емдеу жағдайларында эндокриндік ем қабылдады. Бұл ретте пациенттердің 21 % кең таралған сүт безі обырының эндокриндік емін алды. F2301 зерттеуінде 21,2%-да метастазалар тек сүйекте және 60,5% ішкі ағзаларда болды.

Бастапқы талдау

Зерттеу RECIST v1.1 критерийлерін пайдалана отырып, үдемесіз тіршілікке қабілеттілік (ҮТҚ) 361 құбылысы пайда болғаннан кейін жүргізілген бастапқы талдау сәтіндегі, зерттеушінің бағалау деректері бойынша толық іріктеуді талдау шеңберінде (барлық рандомизацияланған пациенттер) бастапқы өлшемге сәйкес келді. Тиімділікті алғашқы бағалау нәтижелері салыстырмалы жасырын тәуелсіз орталық рентгенологиялық бағалау негізінде ҮӨ нәтижелерімен расталды. ҮТҚ алғашқы талдау жүргізу сәтінде кейінгі бақылаудың медианалық ұзақтығы 20,4 айды құрады.

Тиімділігін бастапқы бағалау нәтижелері (ҚҚ = 0,593 95 % СА: 0,480; 0,732; біржақты стратификацияланған логрангтік критерий; р-мәні = $4,1 \times 10^{-7}$), аурудың үдеу қаупіне немесе өлімге қатысты Кискали плюс фулвестрант қабылдау тобының пайдасына 41 %-ға есептік төмендеумен толық іріктеу талдауы кезінде плацебо плюс фулвестрант қабылдаған пациенттермен салыстырғанда Кискали плюс фулвестрант қабылдаған пациенттерде ҮТҚ көрсеткішінің статистикалық маңызды жақсарғанын көрсетті.

Тиімділікті бастапқы бағалау нәтижелері жасырын тәуелсіз орталық рентгенологиялық бағалауды жүргізу арқылы бейнелердің ішкі жиынтығынан 40% іріктеп орталық тексеру арқылы расталды (қауіптер қатынасы 0,492; 95% СА: 0,345, 0,703).

ҮӨ-дағы көрнекі жаңарту ҚҚ екінші аралық талдау кезінде орындалды. Алдыңғы эндокриндік емге негізделген бүкіл популяция мен қосалқы топтар үшін ҮТҚ жаңартылған нәтижелері 14-кестеде жинақталған, ал Каплан-Мейер қисығы 7-суретте көрсетілген.

14-кесте. MONALEESA — 3 (F2301) - Зерттеушінің бағалауы бойынша ҮТҚ жаңартылған нәтижелері (деректерді есепке алудың соңғы күні 2019 жылғы 3 қаңтар)

	Кискали плюс фулвестрант N=484	**Плацебо плюс фулвестрант N=242**
Зерттеудің жалпы популяциясында үдемесіз тіршілік қабілеті		
Оқиғалар саны-n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
ҮӨ орташа мәні [айлар] (95% CI)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,587 (0,488, 0,705)	
Бірінші желілі ем алған пациенттердің қосалқы тобы[a]	**Кискали плюс фулвестрант n=237**	**Плацебо плюс фулвестрант n=128**
Оқиғалар саны-n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
ҮӨ орташа мәні [айлар] (95% CI)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,546 (0,415, 0,718)	
Екінші желілі ем қабылдаған пациенттердің немесе ауру ерте қайталанған пациенттердің қосалқы тобы[b]	**Кискали плюс фулвестрант n=237**	**Плацебо плюс фулвестрант n=109**

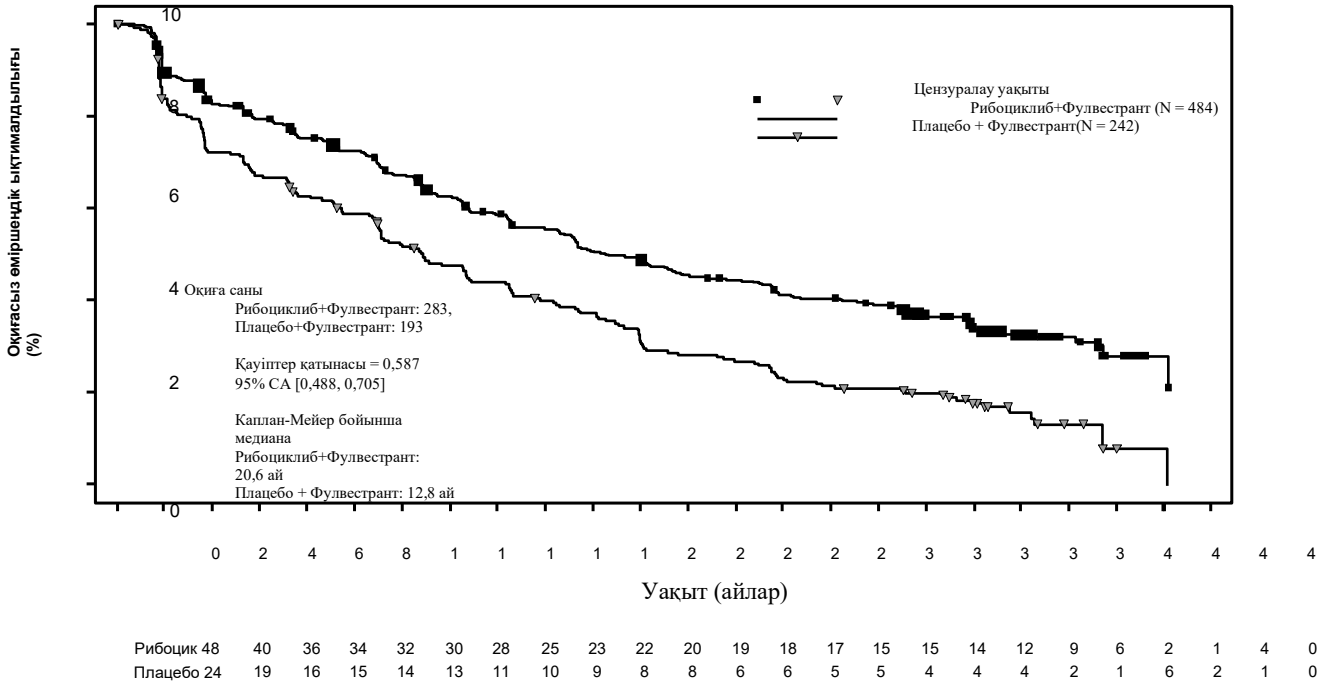
Оқиғалар саны-n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
ҮӨ орташа мәні [айлар] (95% CI)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Қауіптер қатынасы (95% CA)	0,571 (0,443, 0,737)	

CA= сенімді аралық

a *de novo* кең таралғаналдыңғы эндокриндік емдеусіз сүт безінің қатерлі ісігі бар пациенттер және (нео)адъювантты эндокриндік ем аяқталғаннан кейін 12 айдан кейін ауруы қайталанған пациенттер.

b адъювантты ем жүргізу кезінде немесе (нео)адъювантты эндокриндік ем аяқталғаннан кейін 12 ай ішінде ауру қайталанған пациенттер және аурудың дамыған сатысында эндокриндік емнің бір жолын жүргізгеннен кейін аурудың өршуі байқалған пациенттер for advanced disease.

7-сурет. MONALEESA-3-зерттеушінің бағалауы бойынша (ППА) ҮӨ үшін Каплан-Мейер қисығы (деректерді есепке алудың соңғы күні 2019 жылғы 3 маусым)



RECIST v1.1 негізінде зерттеушіні бағалау бойынша объективті жауап жиілігі (ОЖЖ) және клиникалық тиімділік жиілігі (КТЖ) көрсеткіштері үшін тиімділікті бағалау нәтижелері 15-кестеде берілген.

15-кесте. MONALEESA - 3-зерттеушінің бағалау деректері бойынша тиімділікті бағалау нәтижелері (деректерді есепке алудың соңғы күні 2017 жылғы 3 қараша)

Талдау	**Кискали плюс фулвестрант (%, 95 % СА)**	**Плацебо плюс фулвестрант (%, 95 % СА)**
Толық іріктеу бойынша талдау	**N = 484**	**N = 242**
Объективтік жауап жиілігі (ОЖЖ)[a]	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Клиникалық тиімділік жиілігі (КТЖ)[b]	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Ауру көрінісі өлшенетін пациенттер	**n = 379**	**n=181**
Объективтік жауап жиілігі [a]	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Клиникалық тиімділік жиілігі [b]	69,4 (64,8, 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
[a]ОЖЖ: жауабы толық + жартылай пациенттер үлесі [b]КТЖ: жауабы толық + жартылай пациенттер үлесі + (ауру тұрақтылығы немесе толық емес жауап/ ≥24 апта бойы ауру үдемеген)		

Кискали плюс фулвестрант қабылдаған пациенттердің алдын ала берілген қосалқы тобын талдауға негізделген қауіптер қатынасының мәні жасын, алдыңғы емді (ерте немесе кеш сатысында), алдыңғы адъювантты/адъювантты емес химиотерапияны не гормональді ем жүргізу, бауыр және/немесе өкпе зақымдануларын және/немесе өкпе мен тек сүйектегі метастаздарды ескере отырып, әртүрлі қосалқы топтарда тұрақты тиімділікті көрсетті.

ЖӨ талдау

ЖӨ екінші талдауында зерттеу ЖӨ статистикалық маңызды жақсарғанын көрсете отырып, екінші деңгейге жетті.

Толық зерттелген популяция мен қосалқы топтарды талдау үшін осы соңғы ЖӨ талдауының нәтижелері 16-кестеде және 8-суретте көрсетілген.

16-кесте MONALEESA-3 (F2301) тиімділік нәтижелері (деректерді есепке алудың соңғы күні 2019 жылғы 3 маусым)

	Кискали плюс фулвестрант	**Плацебо плюс фулвестрант**
Зерттеудің толық популяциясы	N=484	N=242
Оқиғалар саны-n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
ЖӨ орташа мәні [айлар] (95% СА)	БЖ (БЖ, БЖ)	40 (37, БЖ)
ҚҚ (95% СА) a	0,724 (0,568, 0,924)	
p-мәні b	0,00455	
Бірінші желілі ем алған пациенттердің қосалқы тобы	**n=237**	**n=128**
Оқиғалар саны-n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
ҚҚ (95% СА) c	0,700 (0,479, 1,021)	

Екінші желіде ем қабылдаған пациенттерді немесе ауру ерте қайталанатын пациенттердің қосалқы	**n=237**	**n=109**
Оқиғалар саны-n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
ҚҚ (95% CA) c	0,730 (0,530, 1,004)	

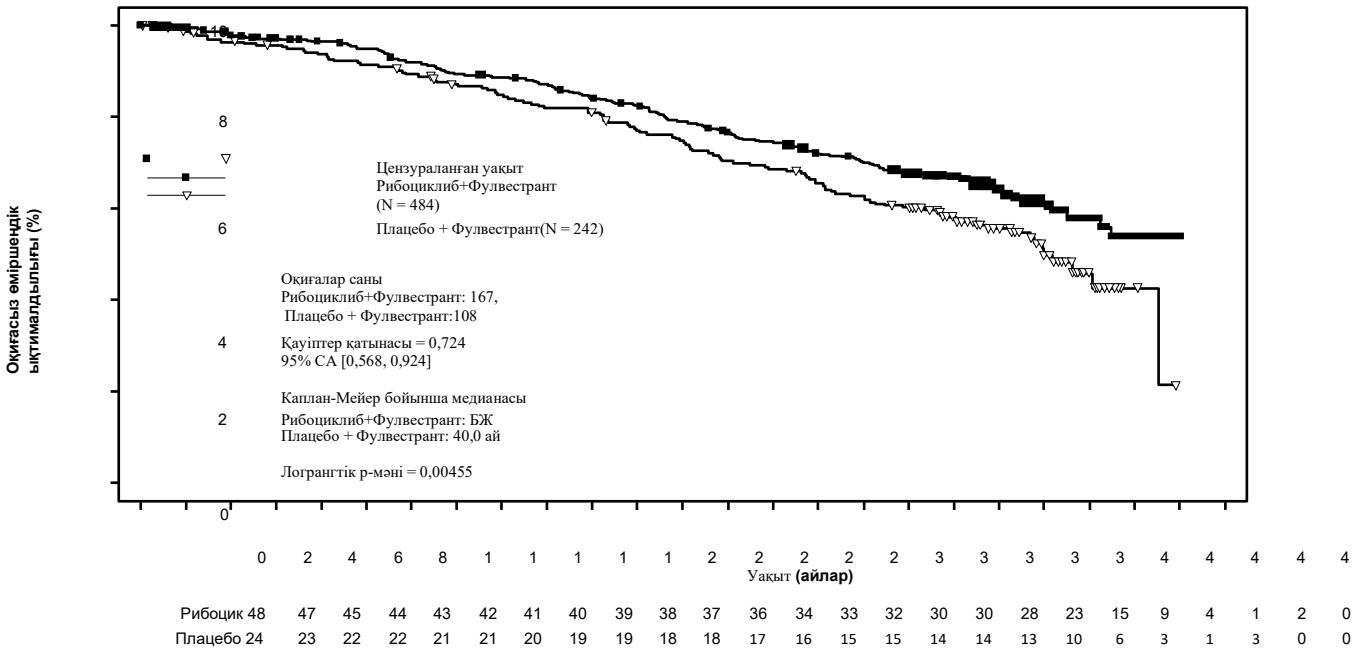
БЖ = бағалауға жатпайды

a Қауіптер қатынасы алдыңғы эндокриндік ем бойынша өкпедегі және/немесе бауырдағы метастаздар бойынша стратификацияланған Cox PH моделінен алынған.

b Бір жақты p-мәні IRT сәйкес алдыңғы эндокриндік ем бойынша өкпедегі және/немесе бауырдағы метастаздар бойынша стратификацияланған логрангтік критерийіне сәйкес алынады. P-мәні бір жақты және 0,025 жалпы маңыздылық деңгейі үшін LAN Demetz (O' Брайен Флеминг) қымбат альфа функциясымен анықталғандай 0,01129 шегімен салыстырылады.

қауіптер қатынасы стратификацияланбаған Cox PH моделінен алынған

8-сурет. MONALEESA-3-ЖӨ үшін Каплан-Мейер қисығы (толық популяциялық талдау [ТПТ]) (деректерді есепке алудың соңғы күні 2019 жылғы 3 маусым)



Кең таралған ауру кезіндегі химиотерапияның және IRT сәйкес біріктірілген эндокриндік емдеу алдындағы өкпеге және/немесе бауырға метастаздар бойынша

стратификацияланған логрангтік критерий және Cox моделі

Кискали препаратын қабылдау тобындағы пациенттерде емнің келесі желісі процесінде аурудың үдеуіне (ҮӨ2) дейінгі немесе өліммен аяқталуға дейінгі уақыт көрсеткіші плацебо қабылдау тобындағы пациенттермен салыстырғанда (ҚҚ: 0,670 [95% СА: 0,542, 0,830]) зерттеудің жалпы популяциясында көп болды. ҮӨ2 медианасы Кискали препаратын қабылдаған пациенттер тобында 39,8 айды (95% СА: 32,5, БЖ) және плацебо қабылдаған пациенттер тобында 29,4 айды (95% СА: 24,1, 33,1) құрады.

Егде жастағы пациенттер

MONALEESA-2 және MONALEESA-3 зерттеулерінде Кискали препаратын алған барлық пациенттердің ішінен пациенттердің репрезентативті үлесі ≥65 және ≥75 жас аралығында болды (5.1-бөлімді қараңыз). Осы және одан да жас пациенттер үшін қауіпсіздік немесе тиімділік көрсеткіштерінде жалпы айырмашылықтар байқалған жоқ (4.2-бөлімді қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Үш тірек зерттеулер шеңберінде (MONALEESA-2, MONALEESA-3 және MONALEESA-7) рибоциклибпен емді бүйрек функциясы қалыпты 510 (53,8%) пациент, жеңіл 341 (36%) пациент және бүйрек функциясы орташа бұзылған 97 (10,2%) пациент алды. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттер бұл зерттеулерге қосылмаған. Бастапқы 600 мг дозада рибоциклиб алған бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттерде ҮӨ бойынша нәтижелер бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде осы көрсеткішпен салыстырғанда келісілген болды. Қауіпсіздік бейіні барлық бүйрек когорталарда ұқсас болды (4.8 бөлімін қараңыз).

Балалар

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік сүт безі обырын емдеу кезінде балалар жасындағы пациенттердің барлық қосалқы кластарында Кискали зерттеулері нәтижелерін ұсыну бойынша міндеттемелердің орындалуын талап ету құқығынан бас тартты (балаларда қолдану бойынша ақпарат алу үшін 4.2-бөлімді қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Рибоциклибтің фармакокинетикалық параметрлері 50 мг-ден 1200 мг-ға дейінгі тәуліктік дозаларда ішкеннен кейін жалпы обыры бар пациенттерде зерттелген. Дені сау еріктілер 400 мг-ден 600 мг-ға дейін немесе күніне 400 мг қайталама дозада (8 күн) пероральді бір реттік доза алды.

Сіңірілуі

Рибоциклибтің абсолютті биожетімділігі белгісіз.

Рибоциклиб ішкеннен кейін ең жоғары концентрацияға (T_{max}) жету уақыты 1-4 сағатты құрады. Зерттелетін дозалар ауқымды (50 мг-ден 1200 мг-ға дейін) рибоциклиб экспозициясының (C_{max} және AUC) шамалы шамадан тыс ұлғаюы байқалды. Күніне бір рет қайта қабылдағаннан кейін тепе-теңдік күйіне әдетте 8 күннен кейін қол жеткізілді, рибоциклиб орташа геометриялық қатынасы 2,51 (ауқымы: 0,97-ден 6,40-қа дейін) жинақталды.

Тағамның әсері

Ашқарынға қабылдаумен салыстырғанда рибоциклибті үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде жоғары калориялы, майы жоғары тағаммен бір реттік 600 мг дозада қабылдау рибоциклибтің сіңу жылдамдығы мен дәрежесіне әсер етпейді.

Таралуы

Рибоциклибті адамның *in vitro* қан плазмасы ақуыздарымен байланыстыру шамамен 70% - ды құрады және концентрацияға тәуелді емес (10 нг/мл-ден 10 000 нг/мл-ге дейін). Рибоциклиб эритроциттер мен қан плазмасы арасында *in vivo* 1,04 орташа қан/плазма қатынасы бойынша біркелкі бөлінді. Популяциялық фармакокинетиканы

талдау деректері бойынша тепе-теңдік күйдегі (Vss/F) таралудың айқын көлемі 1090 л құрады.

Биотрансформациясы

In vitro және *in vivo* зерттеулерінде адамда рибоциклиб негізінен CYP3A4 изоферментінің қатысуымен бауырда қарқынды метаболизмге ұшырайтыны көрсетілген. 600 мг [^{14} C] рибоциклибтің бір реттік дозасында ішке қабылдағаннан кейін рибоциклибтің алғашқы метаболизмінің жолдары тотығуды (деалкилдену, C және/немесе N-оксигенация, тотығу (-2h)) және олардың біріктірілімдерін қамтыды. Рибоциклибтің алғашқы метаболиттері N-ацетилдену, сульфаттау, цистеинмен байланыстыру, гликозилдену және глюкуронизация арқылы конъюгациядан өтті. Рибоциклиб плазмадағы негізгі фармакологиялық белсенді қосылыс болды. Негізгі айналымдағы метаболиттер: M13 метаболиті (CCI284, N-гидроксилдену), M4 (LEQ803, N-деметилдену) және M1 (қайталама глюкуронизация). Рибоциклибтің клиникалық белсенділігі (фармакологиялық қасиеттері мен қауіпсіздігі) негізінен өзгермеген препаратпен шартталған, бұл ретте айналымдағы метаболиттердің елеулі мәні болған жоқ.

Рибоциклиб қарқынды метаболизмге ұшырады, өзгермеген препараттың мөлшері нәжіс пен несепте тиісінше 17,3% және 12,1% құрады. LEQ803 метаболиті едәуір мөлшерде экскременттерде анықталды, оның мөлшері тиісінше нәжіс пен несепте қабылданған дозаның 13,9% және 3,74% құрады. Басқа метаболиттер нәжісте де, несепте де аз мөлшерде (қабылданған дозаның≤2,78%) анықталды.

Элиминациясы

Обыр таралған пациенттерде 600 мг дозасын қолданған кезде тепе-тең жағдайда қан плазмасынан жартылай шығарылудың тиімді кезеңінің геометриялық орташа мәні (жинақталу арақатынасы негізінде) 32,0 сағатты (63% CV) және ішке қабылдаған кезде айқын көрінетін клиренстің (CL/F) геометриялық орташа мәні 25,5 л/сағ (66% CV) құрады. Қан плазмасынан рибоциклибтің жартылай шығарылуының көрінетін соңғы кезеңінің геометриялық орташа мәні ($T_{1/2}$) 29,7-ден 54,7 сағатқа дейін және сау еріктілердегі барлық зерттеулерде 600 мг доза кезінде 39,9-дан 77,5 л/сағ дейінгі ауқымында CL/F рибоциклибтің геометриялық орташа мәні болып табылады.

Рибоциклиб негізінен нәжіспен және аз мөлшерде бүйрекпен шығарылады. 6 дені сау ер еріктілерде бір реттік дозаны [^{14} C] рибоциклиб қабылдағаннан кейін жалпы енгізілген радиоактивті дозаның 91,7% - ы 22 күн ішінде анықталды; негізінен шығару ішек арқылы жүргізілді (69,1%), дозаның 22,6% - ы бүйрекпен шығарылды.

Дозаға тәуелсіздігі/тәуелділігі

Бір реттік дозадан және қайталанған дозалардан кейін 50 мг-ден 1200 мг-ға дейінгі дозалар ауқымында рибоциклиб экспозициясының (C_{max} және AUC) пропорционалды емес ұлғаюы байқалды. Бұл талдау белгілі бір дозаларды алатын когорталардың көпшілігінде 600 мг дозаны алған когортадан келетін деректердің ең көп мөлшерімен іріктеменің шағын мөлшерімен шектеледі.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуының рибоциклиб фармакокинетикасына әсері бүйрек функциясының бұзылуын зерттеуде бағаланды, мұнда бүйрек функциясы қалыпты 14 дені сау зерттелуші (шумақтық сүзілу абсолютті жылдамдығы [аШСЖ] ≥ 90 мл/мин), бүйрек функциясы жеңіл бұзылған 8 қатысушы (аШСЖ 60-тан < 90 мл/мин дейін), орташа 6 қатысушы (аШСЖ 30-дан < 60 мл / мин дейін) және ауыр бұзылған 7 пациент (аШСЖ 15-тен < 30 мл/мин дейін), сондай-ақ рибоциклибтің 400 мг бір реттік дозасы кезінде бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы бар (БЖТ) 3 пациент (аШСЖ< 15 мл/мин) қатысты.

AUC_{inf} бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі экспозициямен салыстырғанда бүйрек функциясы жеңіл, орташа және ауыр бұзылған пациенттерде 1,6, 1,9 және 2,7

есе, ал C_{max} — 1,8, 1,8 және 2,3 есе өсті. Рибоциклибтің тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеуге бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттер көп енгізілгендіктен (5.1-бөлімді қараңыз), бүйрек жеткіліксіздігін зерттеуге қатысқан бүйрек функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар пациенттердің деректері бүйрек функциясы қалыпты және бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттердің біріктірілген деректерімен салыстырылды. Бүйрек функциясы қалыпты және бүйрек функциясы жеңіл бұзылған пациенттердің біріктірілген деректерімен салыстырғанда AUC_{inf} бүйрек функциясы орташа және ауыр бұзылған пациенттерде тиісінше 1,6 және 2,2 есе, ал C_{max} — 1,5 және 1,9 есе ұлғайды. БЖТ бар қатысушылар үшін айырмашылықтардың еселігі осындай қатысушылардың аздығына байланысты есептелмеді, бірақ нәтижелер ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар сыналушылармен салыстырғанда рибоциклоб экспозициясының ұқсас немесе біршама ұлғайғанын көрсетеді.

Бүйрек функциясының бұзылуының рибоциклиб фармакокинетикасына әсері пациенттер 600 мг бастапқы дозасын алған тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеуге енгізілген онкологиялық пациенттерде де бағаланды (5.1-бөлімді қараңыз). Бүйрек функциясының жеңіл (n = 57) немесе орташа (n = 14) бұзылуы бар пациенттерде бір реттік доза түрінде немесе AUC_{inf} және C_{max} рибоциклиб қайталанған дозалары түрінде 600 мг рибоциклиб алғаннан кейін онкологиялық пациенттердегі қосалқы топтар бойынша зерттеулердің фармакокинетикалық деректерін талдау нәтижелері бойынша бүйрек функциясы қалыпты (n = 86) пациенттерде AUC_{inf} және C_{max}-пен салыстыруға болады, бұл бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуының рибоциклиб экспозициясына клиникалық мәнді әсерінің жоқтығын көрсетеді.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттердегі фармакокинетикалық зерттеуге сәйкес, бауыр функциясының жеңіл бұзылуы рибоциклиб экспозициясына әсер етпейді (4.2-бөлімді қараңыз). Рибоциклибтің орташа экспозициясы орташа (орташа геометриялық қатынасы [ОГҚ]: C_{max} үшін 1,50; AUC_{inf} үшін 1,32) және ауыр (ОГҚ: C_{max} үшін 1,34; AUC_{inf} үшін 1,29) бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде 2 еседен аз өсті. Бауыр функциясы қалыпты сүт безі обырымен ауыратын 160 пациентті және бауыр функциясы жеңіл бұзылған 47 пациентті қамтитын популяциялық фармакокинетиканы талдау деректері бойынша бауыр функциясының жеңіл бұзылуы рибоциклиб экспозициясына әсер етпеді, мұны бауыр функциясының бұзылуы кезінде арнайы жүргізілген зерттеулердің деректері растайды (4.2-бөлімді қараңыз).

Жасына, дене салмағына, жынысына және нәсіліне әсері

Популяциялық фармакокинетиканы талдау жас, дене салмағы немесе жынысы рибоциклибтің жүйелік экспозициясына айтарлықтай әсер етпегенін көрсетті, онда дозаны түзету қажет болуы мүмкін. Нәсілдік тиістіліктің фармакокинетикаға әсері жөніндегі деректер қорытынды жасау үшін тым шектеулі.

In vitro өзара әрекеттесу бойынша деректер

Рибоциклибтің P450 цитохромының ферменттеріне әсері

Клиникалық маңызды концентрациялардағы *in vitro* рибоциклиб CYP1A2, CYP2E1 және CYP3A4/5 қайтымды тежегіші және белсенділігі уақытында өзгеретін CYP3A4/5 тежегіші болып табылады. *In vitro* зерттеулер рибоциклибтің клиникалық маңызды концентрацияларда CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 және CYP2D6 белсенділігін тежеу қабілеті жоқ екенін көрсетті. Рибоциклибтің уақытқа тәуелді CYP1A2, CYP2C9 және CYP2D6 тежелу қабілеті жоқ.

In vitro зерттеулері рибоциклибтің прегнан-Х-рецептор арқылы УДФ-глюкуронилтрансферазалардың немесе CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 ферменттерінің белсенділігін индукциялау қабілеті жоқ екенін көрсетті. Сонымен, Кискалидің осы ферменттердің субстраттарына әсер етуі екіталай. Рибоциклибтің CAR арқылы CYP2B6 белсенділігін индукциялау қабілетіне ықтимал әсерін болдырмау

үшін *in vitro* деректерінің жеткіліксіз саны ұсынылған.
Тасымалдаушылардың рибоциклибке әсері
Рибоциклиб - бұл Р-гликопротеиннің субстраты, бірақ масса тепе-теңдігін зерттеуге сәйкес, Р-гликопоротеиннің немесе BCRP-нің тежелуі рибоциклибтің емдік дозаларда әсер етуі екіталай. Рибоциклиб OATP1B1, OATP1B3 немесе OCT-1 *in vitro* бауыр қармау транспортерлері үшін субстрат болып табылмайды.
Рибоциклибтің тасымалдаушыларға әсері
In vitro зерттеулері рибоциклибтің Р-гликопротеин, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 және BSEP дәрілік транспортерлерінің белсенділігін тежеу әлеуетіне ие екенін көрсетті. Клиникалық маңызды концентрацияларда рибоциклиб OAT1, OAT3 немесе MRP2 *in vitro* тежемейді.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздік
Иттердегі жүрек-қантамыр жүйесінің қауіпсіздігі бойынша *in vivo* зерттеулерінде QTc аралығының ұзартылуы ұсынылған 600 мг дозада қабылдағаннан кейін пациенттерде күтуге болатын дозамен және экспозициядағы концентрациямен байланысты екендігі көрсетілген. Сонымен қатар, экспозицияның жоғарылауымен (болжамды клиникалық C_{max} шамамен 5 есе жоғары) экстрасистолияның даму қаупі бар.
Қайталанған дозалардағы уыттылық
Қайталанған дозаларда уыттылықты зерттеу кезінде (емдеу схемасы: препаратты қолданудың 3 аптасы/препаратты қолданбай 1 апта) ұзақтығы 27 апта егеуқұйрықтарда және ұзақтығы 39 апта иттерде рибоциклибтің уытты әсерінің негізгі нысаны гепатобилиарлық жүйе (пролиферативті өзгерістер, холестаз, өт қабының жалған құмтасты тастары және өттің іркілуі) болып табылатыны анықталды. Қайталанған дозалары бар зерттеулерде рибоциклибтің фармакологиялық әсерінің нысаналы ағзалары сүйек кемігі (гипоцеллюлярлылы), лимфа жүйесі (лимфоидты тіндердің кемуі), ішек шырышты қабаты (атрофия), тері (атрофия), сүйектер (сүйек тінінің түзілуін азайту), бүйрек (бір мезгілде дегенерация және түтік эпителий жасушаларының регенерациясы) және атабез (атрофия) болып табылады. Өтпелі сипатқа ие болған атрофиялық өзгерістерден басқа, барлық басқа өзгерістер препаратты қолданбай кезеңнің 4 аптасынан кейін толығымен қайтымды болды. Токсикологиялық зерттеулердегі жануарлардағы рибоциклиб экспозициясы, әдетте, тәулігіне 600 мг бірнеше доза алатын пациенттердегідей аз немесе бірдей болды (AUC негізінде).
Репродуктивті функцияға уытты әсер
Рибоциклибті дозаларда қолданған кезде фетоуыттылық және тератогенділік белгілері анықталмаған, онда егеуқұйрықтар мен қояндарда аналық уыттылық белгілері анықталмаған. AUC негізінде ұрыққа әсер еткеннен кейін, тәулігіне 600 мг-ға тең ең жоғары ұсынылған дозада адамға әсер еткеннен аз немесе 1,5 есе көп, егеуқұйрықтарда ұрықтың имплантациядан кейінгі өлімінің жиілігі артып, ұрықтың дене салмағы төмендеді, ал қояндарға рибоциклиб тератогендік әсер етті.
Егеуқұйрық эмбриондарында өтпелі және/немесе эмбрионның төменгі массасымен байланысты деп саналатын қаңқадағы өзгерістермен бірге салмақтың төмендеуі байқалды. Қояндарда эмбрионға жағымсыз әсерлер анықталды, бұл аномалиялардың жоғарылау жиілігін (дененің жоғарғы бөліктерінің ақаулары, ішкі ағзалар мен қаңқаның ақаулары) және эмбрионның массасын (эмбрионның төмен массасы) көрсетті. Даму аномалияларына сонымен қатар азайтылған/кішкентай өкпенің бөліктері, аорта доғасында қосымша тамырдың болуы, диафрагма жарығы, қосымша лобтың болмауы немесе (ішінара) өкпенің бірігіп қалған бөліктері (30 және 60 мг/кг), қосымша/рудиментті он үшінші қабырға, тіласты сүйектің деформациясы және бірінші саусақтың азырақ фалангтары кірді. Эмбрион-ұрық өлімінің белгілері байқалмады.

Аналық егеуқұйрықтардың фертильділігін зерттеу аясында рибоциклиб репродуктивті функцияға, фертильділікке немесе ерте эмбриональді дамуға тәулігіне 300 мг/кг дейінгі кез-келген дозада әсер етпеді (бұл AUC мәліметтері бойынша ең жоғары ұсынылған дозада пациенттерге клиникалық әсер етуден төмен немесе оған балама).
Еркектердің фертильділігін зерттеу барысында рибоциклибтің әсері бағаланбады. Алайда, егеуқұйрықтар мен иттердің ұрықтарындағы атрофиялық өзгерістер AUC мәліметтері бойынша тәулігіне 600 мг-ға тең ең жоғары ұсынылған дозаны қабылдаған кезде адамға әсер ету дәрежесінен төмен немесе оған балама әсер ететін уыттылықты зерттеу аясында тіркелді. Бұл әсерлер ұрықтың аталық без жасушаларына тікелей антипролиферативті әсер етуі мүмкін, бұл ұрық түтіктерінің атрофиясына әкеледі.
Рибоциклиб және оның метаболиттері егеуқұйрықтардың сүтіне тез енеді. Плазмаға қарағанда сүттегі рибоциклибтің жоғары әсері байқалды.
Гендік уыттылығы
Бактериялық жүйелердегі гендік уыттылық зерттеулерде *in vitro* және сүтқоректілерде *in vitro* және *in vivo* метаболизмдік белсенділігі бар және онсыз рибоциклибтің гендік уыттылық әлеуеті туралы мәліметтер анықталған жоқ.
Канцерогенез
Рибоциклиб егеуқұйрықтарға екі жылдық зерттеу аясында канцерогенділікке бағаланды.
Рибоциклибті 2 жыл бойы егеуқұйрықтарда тәулігіне ≥300 мг/кг дозада пероральді қолдану эндометрий эпителий ісіктерінің және жатыр/жатыр мойнындағы безді және жалпақ жасушалық гиперплазияның даму жиілігінің артуына, ал еркектерде тәулігіне 50 мг/кг дозада — қалқанша безінің фолликулалық ісіктерінің даму жиілігінің артуына әкелді. Ісік өзгерістері байқалған әйелдер мен еркек егеуқұйрықтарда тепе-теңдік күйіндегі орташа экспозиция (AUC0-24 сағат) тәулігіне 600 мг ұсынылған дозаны алған пациенттерге қарағанда 1,2 және 1,4 есе жоғары болды. Ісік өзгерістері байқалған әйелдер мен еркек егеуқұйрықтарда тепе-теңдік күйіндегі орташа экспозиция (AUC0-24 сағат) тиісінше препаратты тәулігіне 400 мг дозада қабылдаған пациенттерге қарағанда 2,2 және 2,5 есе жоғары болды.
Қосымша ісіксіз пролиферативті өзгерістер тиісінше тәулігіне ≥ 5 мг/кг және тәулігіне 50 мг/кг дозада еркек егеуқұйрықтарда бауырдағы (базофильді және ашық жасушалы) өзгерістер ошақтары мен аталық бездің интерстициальді жасушаларының (Лейдиг) гиперплазиясы санының ұлғаюынан тұрды.
Жатыр/жатыр мойнына және аналық бездің интерстициальді жасушаларына (Лейдиг) әсер ету гипоталамус-гипофиз-гонад осін өзгертетін ГИПОФИЗДЕГІ лактотрофты жасушалардың CDK4 функциясының тежелуіне байланысты ұзақ гипопролактинемиямен байланысты болуы мүмкін.
Еркектерде анықталған қалқанша безінің патологиясының ықтимал механизмдеріне бауырдағы кеміргіштерге тән микросомальді ферменттердің индукциясы және/немесе тұрақты гипопролактинемияның әсерінен гипоталамус-гипофиз-ұрық-қалқанша без өсінің реттелуінің бұзылуы жатады.
Осы механизмнің арқасында адамдарда эстроген/прогестерон қатынасының кез келген ықтимал ұлғаюы эстроген синтезіне қатарлас антиэстрогендік емнің тежейтін әсерімен өтеледі, өйткені Кискали адамдарда эстроген деңгейін төмендететін препараттармен үйлесімде көрсетілген.
Кеміргіштер мен адамдар арасындағы пролактиннің синтезі мен рөліне қатысты маңызды айырмашылықтарды ескере отырып, бұл әсер ету механизмі адамдарға әсер етпейді деп күтілуде.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Микрокристалды целлюлоза

Орын басуы төмен гидроксипропилцеллюлоза
Кросповидон (А типі)
Магний стеараты
Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы
Қабық:
Ақ негізгі жабын қоспасы:
Ішінара гидролизденген поливинил спирті
Титанның қостотығы (Е171)
Тальк
Соя лецитині (Е 322)
Ксантан шайыры
Қара негізгі жабын қоспасы:
Ішінара гидролизденген поливинил спирті
Темірдің қара тотығы (Е 172)
Тальк
Соя лецитині (Е 322)
Ксантан шайыры
Қызыл негізгі жабын қоспасы:
Ішінара гидролизденген поливинил спирті
Темірдің қызыл тотығы (Е 172)
Тальк
Соя лецитині (Е 322)
Ксантан шайыры

6.2 Үйлесімсіздігі
Қатысы жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі
3 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары
30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы
21 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден, ламинатталған полихлортрифторэтиленнен және алюминий фольгадан немесе бір жағынан полиамидпен, екінші жағынан поливинилхлоридпен және алюминий фольгамен ламинатталған алюминийден жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.
3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

6.6 6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары
Арнайы талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Новартис Фарма АГ
Лихтштрассе 35
4056 Базель, Швейцария

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ
Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдауға болады:
"Новартис Фарма Сервисэз АГ" компаниясының Қазақстан Республикасындағы филиалы
050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95
тел.: +7 (727) 258-24-47
электронды пошта: drugsafety.cis@novartis.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ
ҚР-ДЗ-5№023757

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ
Алғашқы тіркелу күні: 24 шілде 2018 ж.
Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 04 шілде 2022 ж.

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ
Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын http://www.ndda.kz ресми сайтынан көруге болады

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» февраля 2023 г.
№ N061051

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Кискали, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
2.1 Общее описание
Рибоциклиб
2.2 Качественный и количественный состав
Одна таблетка содержит
активное вещество - рибоциклиба сукцината, 254,40 мг (эквивалентно рибоциклиба, 200 мг).
вспомогательные вещества: лецитин соевый (Е 322) 0,344 мг.
Полный перечень вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки круглой формы, с изогнутой поверхностью, с фаской, покрытые пленочной оболочкой светлого серовато-фиолетового цвета, с гравировкой «RIC» на одной стороне и «NVR» на другой стороне, диаметром приблизительно 11.1 мм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
4.1 Показания к применению
- для лечения женщин с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местно распространенным или метастатическим раком молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом в качестве начальной эндокринной терапии или у женщин, ранее получавших эндокринную терапию.
- для лечения женщин в пред- или перименопаузе в качестве эндокринной терапии в сочетании с агонистом рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH).

4.2 Режим дозирования и способ применения
Лечение с применением препарата Кискали следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.
Режим дозирования
Рекомендуемая доза препарата Кискали для приема внутрь составляет 600 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200 мг) рибоциклиба один раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней, в результате полный цикл составляет 28 дней. Терапию препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется клинический эффект либо пока не разовьется неприемлемая токсичность.

Кискали следует принимать одновременно с летрозолом в дозе 2,5 мг или другим ингибитором ароматазы, либо с фулвестрантом в дозе 500 мг.
Когда Кискали принимают в комбинации с ингибитором ароматазы, ингибитор ароматазы следует принимать внутрь один раз в сутки в течение всего 28-дневного цикла. Дополнительную информацию см. в краткой характеристике ингибитора ароматазы.
Когда Кискали принимают в комбинации с фулвестрантом, фулвестрант вводят внутримышечно в дни 1, 15 и 29 и раз в месяц после этого. Дополнительную информацию см. в краткой характеристике препарата (КХП) на фулвестрант.
В лечение женщин в период предменопаузы и перименопаузы одобренными комбинациями препарата Кискали также следует включить агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона в соответствии с местной клинической практикой.
Кискали можно принимать во время или вне приема пищи (см. раздел 4.5). Пациенты должны принимать назначенные дозы ежедневно приблизительно в одно и то же время, предпочтительно утром. В случае рвоты после приема препарата или пропуска приема дополнительную дозу препарата в этот день принимать не следует. Следующую назначенную дозу следует принять в обычное время.
Коррекция дозировки
Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата Кискали. Указания для уменьшения (при необходимости) рекомендуемой дозы при нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) перечислены в таблице 1.
Таблица 1. Указания по рекомендуемому изменению дозы

	Кискали	
	Доза	Количество таблеток по 200 мг
Начальная доза	600 мг/сутки	3
Первое уменьшение дозы	400 мг/сутки	2
Второе уменьшение дозы	200 мг */сутки	1
* Если требуется дальнейшее уменьшение дозы ниже 200 мг/сут, следует отменить препарат.		

В таблицах 2, 3, 4 и 5 представлены рекомендации по временной отмене приема, уменьшению дозы или полной отмене препарата Кискали для коррекции отдельных НЛР. Принимая решение в соответствии с клинической ситуацией, лечащий врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента с учетом оценки соотношения пользы/риска в каждом индивидуальном случае (см. раздел 4.4).
Перед началом лечения препаратом Кискали необходимо провести общий анализ крови (ОАК). После начала лечения препаратом Кискали следует контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.
Таблица 2. Изменение дозы и применение при нейтропении

	Степень 1 или степень 2 * (АКН 1000/мм^3 — ≤НГН (нижняя граница нормы)	Степень 3 * (АКН 500 — <1000/мм^3)	Степень 3 *, фебрильная нейтропения * *	Степень 4 * (АЧН <500/мм3)

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

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

Таблица 3. Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности

	Степень 1 * (> ВГН — 3 × ВГН)	Степень 2 * (> 3 до 5 х ВГН)	Степень 3 * (> 5 до 20 х ВГН)	Степень 4 * (>20 × ВГН)
Повышение АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем** без увеличения общего билирубина выше 2 × ВГН	Коррекция дозы не требуется.	Исходно — <2-й степени. Временная отмена до восстановления до ≤ исходной степени, затем возобновление приема Кискали в той же дозе. При развитии токсичности 2-й степени возобновить	Временная отмена Кискали до восстановления до ≤ исходной степени, затем возобновление приема в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При повторном развитии токсичности 3-й	Прекратите прием препарата Кискали.

		прием Кискали в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	степени, прием Кискали следует отменить.	
		Исходно = 2-я степень. Не прерывать прием препарата.		
Сочетанное повышение АСТ и/или АЛТ вместе с увеличением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза	Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3 х ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2 х ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени.			
* Градация степени токсичности согласно CTCAE 4.03 версии CTCAE (Общая терминология критериев для нежелательных явлений). ** Исходный уровень = до начала лечения. ВГН = верхняя граница нормы.				

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

Таблица 4. Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT

На ЭКГ QTcF >480 мс	1. Временная отмена препарата Кискали. 2. Если удлинение интервала QTcF уменьшилось до <481 мс, следует возобновить лечение в дозе, уменьшенной до следующего уровня. 3. Если интервал QTcF вновь увеличился до >481 мс, следует временно отменить прием препарата до уменьшения QTcF до <481 мс; затем следует возобновить прием Кискали в дозе, уменьшенной до следующего уровня.
На ЭКГ QTcF >500 мс	Если интервал QTcF превышает 500 мс, временно отмените прием Кискали до уменьшения интервала QTcF <481 мс, затем возобновите прием Кискали в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если продолжительность интервала QTcF превышает 500 мсек или наблюдается пролонгирование более чем на 60 мсек по сравнению с исходной величиной в сочетании с аритмией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой тахикардией и/или симптомами серьезной аритмии, следует окончательно отменить

	Кискали.

Таблица 5. Изменение дозы и применение при интерстициальных заболеваниях легких/пневмонита

Интерстициальные заболевания легких/пневмонит	Степень 1* (бессимптомный)	Степень 2* (симптомный)	Степень 3 или 4 * (тяжелый)
	Коррекция дозы не требуется. Начните соответствующую медикаментозную терапию и проводите мониторинг в соответствии с клиническими показаниями.	Временно прекратить прием препарата до восстановления до ≤1-й степени, затем возобновить прием Кискали в дозе, уменьшенной до следующего уровня.**	Прекратите прием препарата Кискали.
* Градация степени токсичности согласно CTCAE версии 4.03 (CTCAE = Общая терминология критериев для нежелательных явлений). ** При рассмотрении вопроса о возобновлении Кискали следует проводить индивидуальную оценку пользы и риска.			

Таблица 6. Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности*

Другие проявления токсичности препарата	Степень 1 или степень 2 * *	Степень 3 * *	Степень 4 * *
	Коррекция дозы не требуется. Начните соответствующую медикаментозную терапию и проводите мониторинг в соответствии с клиническими показаниями.	Временно прекратить прием препарата до восстановления до ≤1-й степени, затем возобновить прием Кискали в той же дозе. Если вновь развивается токсичность 3-й степени, возобновите прием Кискали в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Прекратите прием препарата Кискали.
* За исключением гематологической токсичности, гепатобилиарной токсичности и пролонгирования интервала QT и интерстициальных заболевании легких/пневмонитов. ** Градация степени токсичности согласно CTCAE версии 4.03 (CTCAE = Общая терминология критериев для нежелательных явлений).			

В случае проявления токсичности препарата см. рекомендации, касающиеся коррекции дозы при одновременном приеме ингибитора ароматазы, фулвестранта или агониста LHRH, и другую соответствующую информацию по безопасности в КХП.

Изменение дозы при использовании Кискали с сильными ингибиторами CYP3A4

Следует избегать одновременного использования Кискали с сильными ингибиторами CYP3A4. Следует рассмотреть возможность применения альтернативного

сопутствующего лечения с минимальным ингибирующим действием на CYP3A4. При необходимости одновременного применения сильного ингибитора CYP3A4 дозу Кискали следует уменьшить до 400 мг один раз в сутки (см. раздел 4.5).
У пациентов, которым уменьшили дозу рибоциклиба до 400 мг один раз в сутки и у которых невозможно избежать одновременного использования Кискали с сильными ингибиторами CYP3A4, доза уменьшается еще на 200 мг.
У пациентов, которым уменьшили дозу рибоциклиба до 200 мг один раз в сутки и у которых невозможно избежать одновременного использования Кискали с сильными ингибиторами CYP3A4, лечение препаратом Кискали следует прервать.
Из-за межиндивидуальной вариабельности, рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов, поэтому рекомендуется тщательный контроль признаков токсичности. При отмене сильного ингибитора дозу Кискали следует изменить (после интервала, соответствующего не менее 5 периодам полувыведения сильного ингибитора CYP3A4) до дозы, которая использовалась перед началом применения сильного ингибитора CYP3A4 (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести составляет 200 мг. Применение препарата Кискали у пациентов с раком молочной железы и нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не исследовалось (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2).

Пациенты печеночной недостаточностью

На основании фармакокинетического исследования с участием здоровых добровольцев и испытуемых, не страдающих злокачественным заболеванием, у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) средней и тяжелой степени тяжести могут отмечаться повышенные уровни рибоциклиба (менее чем в 2 раза), рекомендуется начальная доза 400 мг препарата Кискали один раз в сутки. Кискали не изучен у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел 5.2).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность Кискали у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Нет данных.

Пациенты пожилого возраста

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

Способ применения

Кискали следует принимать внутрь один раз в сутки в одно и то же время ежедневно с пищей или без. Таблетки препарата Кискали следует проглатывать целиком, их не следует разжевывать, разламывать или измельчать перед проглатыванием. Не следует принимать внутрь таблетки, которые разломаны, имеют трещины или иные повреждения.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленным в разделе 6.1
- гиперчувствительность к арахису и сое

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Критическое заболевание внутренних органов

Эффективность и безопасность применения рибоциклиба у пациентов с критическим

заболеванием внутренних органов не изучались.

Нейтропения

С учетом степени тяжести нейтропении может потребоваться временная отмена приема препарата Кискали, уменьшение дозы или полная отмена препарата, как описано в таблице 2 (см. раздел 4.2 и 4.8).

Гепатобилиарная токсичность

Перед началом лечения препаратом Кискали необходимо провести функциональные тесты печени (ФТП). После начала лечения проводится контроль результатов ФТП (см. разделы 4.2 и 4.8).

С учетом повышения трансаминаз может потребоваться временная отмена приема препарата Кискали, уменьшение дозы или полная отмена препарата, как описано в таблице 3 (см. раздел 4.2 и 4.8). Рекомендации для пациентов с исходным повышением АСТ/АЛТ > 3-й степени не установлены.

Удлинение интервала QT

В исследовании E2301 (MONALEESA-7) увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня наблюдалось у 14/87 (16,1 %) пациентов, принимавших Кискали плюс тамоксифен, и у 18/245 (7,3 %) пациентов, принимавших Кискали плюс нестероидный ингибитор ароматазы (NSAI). Препарат Кискали не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. разделы 4.8 и 5.1).

До начала лечения необходимо сделать ЭКГ. Лечение препаратом Кискали следует начинать только у пациентов со значениями QTcF менее 450 мсек. Повторное ЭКГ-исследование требуется проводить приблизительно на 14-й день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями (см. разделы 4.2 и 4.8).

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

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

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

Следует избегать применения препарата Кискали с лекарственными препаратами, которые способны пролонгировать интервал QTc и/или являются сильными ингибиторами CYP3A4, так как это может привести к клинически значимому пролонгированию интервала QTcF (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.1). Если нельзя отменить прием сильных ингибиторов CYP3A4, необходимо уменьшить дозу до 400 мг один раз в сутки (см. разделы 4.2 и 4.5).

Если наблюдается пролонгирование интервала QT, может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Кискали, как описано в таблице 4 (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Тяжелые кожные реакции

Токсический эпидермальный некролиз (ТЕН) был зарегистрирован при лечении препаратом Кискали. Если появляются признаки и симптомы, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях (например, прогрессирующая распространенная кожная сыпь, часто с волдырями или поражениями слизистой оболочки), препарат Кискали следует немедленно прекратить.

Интерстициальная болезнь легких/пневмониты

Сообщалось о случаях интерстициальных заболеваниях легких / пневмонита при применении ингибиторов CDK4 / 6, включая препарат Кискали. В трех клинических исследованиях фазы III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] и MONALEESA-3 [F2301]) сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких (любая степень 0,3%, включая 0,1% степень 3) в группе лечения препаратом Кискали, без случаев в группе лечения плацебо. Пневмонит (любой степени 0,6% по сравнению с 0,4%) был зарегистрирован в группах, получавших Кискали и плацебо, соответственно, без случаев 3-й или 4-й степени тяжести.

В зависимости от степени тяжести интерстициальных заболеваний легких / пневмонита, который может привести к летальному исходу, Кискали может потребовать прерывания, уменьшения или отмены дозы, как описано в Таблице 5 (см. раздел 4.2).

Пациентов следует контролировать на предмет легочных симптомов, указывающих на интерстициальные заболевания легких / пневмонита, которые могут включать гипоксию, кашель и одышку, а изменение дозы следует проводить в соответствии с таблицей 5 (см. раздел 4.2*).*

Повышение уровня креатинина в крови

Рибоциклиб может вызвать повышение уровня креатинина в крови: он является ингибитором почечных транспортеров транспортера органических катионов 2 (OCT2) и белком экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1). Эти вещества участвуют в активной секреции креатинина из проксимальных канальцев (см. раздел 4.5). В случае повышения уровня креатинина в крови во время лечения рекомендуется провести дополнительную оценку функции почек, чтобы исключить нарушение функции почек.

Субстраты CYP3A4

Рибоциклиб является сильным ингибитором CYP3A4 при приеме препарата в дозе 600 мг и умеренным ингибитором CYP3A4 при приеме 400 мг. Так, рибоциклиб может взаимодействовать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, что может привести к повышенным уровням субстратов CYP3A4 в сыворотке (см. раздел 4.5). Рекомендуется с осторожностью применять препарат одновременно с чувствительными субстратами CYP3 A4 с узким терапевтическим индексом. Рекомендации по одновременному применению препарата с ингибиторами CYP3 A4 см. в КХП соответствующего препарата.

Нарушение функции почек

При применении рекомендуемой начальной дозы 200 мг у пациентов с тяжелым нарушением функции почек экспозиция, по оценкам, будет приблизительно на 45% ниже экспозиции, достигаемой при применении стандартной начальной дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Эффективность препарата при использовании в этой начальной дозе не изучалась. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек применять препарат следует с осторожностью; кроме того, необходимо тщательно отслеживать признаки токсичности (см. разделы 4.2 и 5.2).

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста во время приема препарата Кискали и не менее 21 дня после приема последней дозы следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Соевый лецитин

Кискали содержит соевый лецитин. Пациенты с повышенной чувствительностью к арахису или сое не должны принимать препарат Кискали (см. раздел 4.3).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, которые могут увеличивать концентрацию рибоциклиба в плазме

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

Следует избегать одновременного использования сильных ингибиторов CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) следующие препараты: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол (см. раздел 4.4). Необходимо рассмотреть возможность одновременного применения альтернативных лекарственных средств с менее выраженной способностью ингибировать CYP3A4 и контролировать у пациентов НЛР, развитие которых связывают с приемом рибоциклиба (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

Если одновременного приема Кискали с сильным ингибитором CYP3A4 избежать невозможно, то следует уменьшить дозу Кискали согласно разделу 4.2. Однако клинических данных по коррекции этой дозы не имеется. Из-за межиндивидуальной вариабельности рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов, поэтому рекомендуется тщательный контроль НЛР, связанных с приемом рибоциклиба. При проявлениях, связанных с токсичностью препарата Кискали, дозу следует изменить или временно отменить лечение до разрешения токсичности (см. разделы 4.2 и 5.2). При отмене сильного ингибитора CYP3A4 после интервала, соответствующего не менее 5 периодам полувыведения ингибитора CYP3A4 прием препарата Кискали следует возобновить в дозе, которая использовалась до начала приема сильного ингибитора CYP3A4.

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

Пациентов следует проинструктировать о необходимости избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока. Эти продукты являются ингибиторами изоферментов CYP3A4 и могут повышать экспозицию рибоциклиба.

Лекарственные препараты, которые могут уменьшать концентрацию рибоциклиба в плазме

У здоровых добровольцев одновременное применение сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг в день в течение 14 дней) с рибоциклибом (600 мг в день) приводило к снижению AUC_{inf} и C_{max} рибоциклиба на 89 % и 81 % соответственно по сравнению с применением рибоциклиба (600 мг) в монотерапии. C_{max} LEQ803

увеличился в 1,7 раза, а AUC_{inf} уменьшился на 27 % соответственно. Одновременное применение препарата с сильными индукторами CYP3A4 может привести к снижению экспозиции и, как следствие, к риску недостаточной эффективности. Следует избегать одновременного приема сильных индукторов CYP3 A4, включая фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (*Hypericum perforatum*), но не ограничиваясь этим. Следует рассмотреть возможность применения альтернативного сопутствующего лечения с минимальным ингибирующим действием на CYP3A4 или с отсутствием такого действия.

Воздействие умеренного ингибитора CYP3A4 на экспозицию рибоциклиба не изучалось. Моделирование фармакокинетики с использованием физиологически обоснованных моделей позволяет предположить, что назначение умеренного ингибитора CYP3A4 (эфавиренц) может привести к уменьшению C_{max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба на 51 % и 70 % соответственно. Одновременное применение препарата с умеренными индукторами CYP3 A4 может привести к снижению экспозиции и, как следствие, к риску недостаточной эффективности, особенно у пациентов, получавших рибоциклиб в дозе 400 мг или 200 мг один раз в сутки.

Лекарственные препараты, концентрация в плазме которых может изменяться под влиянием Кискали

Так, рибоциклиб, умеренный или сильный ингибитор CYP3A4, может взаимодействовать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, что может привести к повышенным уровням одновременно принимаемого лекарственного препарата в сыворотке крови.

При одновременном применении мидазолама (субстрат CYP3A4) с многократными дозами Кискали (400 мг) у здоровых добровольцев экспозиция мидазолама увеличивается на 280 % (в 3,80 раза), по сравнению с приемом только одного мидазолама. Моделирование фармакокинетики с использованием физиологически обоснованных моделей позволяет предположить, что назначение Кискали в клинически значимой дозе 600 мг, как ожидается, увеличит AUC мидазолама в 5,2 раза. Так, при одновременном введении рибоциклиба с другими лекарственными препаратами следует изучить рекомендации по его одновременному введению с ингибиторами CYP3A4, представленные в КХП соответствующего препарата. Рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата Кискали и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (см. раздел 4.4). Может потребоваться уменьшение дозы чувствительного субстрата CYP3A4 с узким терапевтическим индексом, включая алфентанил, циклоспорин, эверолимус, фентанил, сиролимус и такролимус, так как рибоциклиб обладает способностью увеличивать их экспозицию, но не ограничиваясь ими.

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

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

Лекарственные препараты, которые являются субстратами транспортеров

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб обладает потенциалом ингибирования активности лекарственных транспортеров P-гликопротеина, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять

мониторинг признаков токсичности при одновременном применении препарата с чувствительными субстратами данных транспортеров с узким терапевтическим индексом, включая дигоксин, питавастатин, правастатин, розувастатин и метформин.

Взаимодействие лекарственного препарата с пищей

Кискали можно принимать во время или вне приема пищи (см. разделы 4.2 и 5.2).

Лекарственные препараты, которые повышают pH среды желудка

Рибоциклиб характеризуется высокой растворимостью при pH 4,5 или ниже и в биологически адекватной среде (при pH 5,0 и 6,5). Одновременное применение Кискали с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудка, не оценивалось в клиническом исследовании; однако ни при анализе популяционной фармакокинетики, ни при некомпартментных фармакокинетических анализах нарушения абсорбции рибоциклиба не наблюдалось.

Лекарственные взаимодействия рибоциклиба и летрозола

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

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и анастрозолом

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

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и фулвестрантом

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

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и тамоксифеном

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

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и оральными контрацептивами

Исследований лекарственного взаимодействия между рибоциклибом и оральными контрацептивами не проводилось (см. раздел 4.6).

Прогнозируемое взаимодействие

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

Следует избегать одновременного применения Кискали с лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT, такими, как антиаритмические средства (включая, без ограничения нижеперечисленным, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол), и другими лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT (включая, без ограничения нижеперечисленным, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон в/в) (см. раздел 4.4). Препарат Кискали также не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. разделы 4.1, 4.4 и 5.1).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/контрацепция для женщин

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

Женщины детородного возраста, принимающие Кискали, должны использовать эффективные методы контрацепции (например, средства двойной барьерной

контрацепции) во время и не менее 21 дня после прекращения лечения препаратом Кискали.

Беременность

Отсутствуют адекватные и строго контролируемые исследования среди беременных женщин. На основании данных исследований на животных, препарат Кискали может вызывать повреждения плода при применении у беременных женщин (см. раздел 5.3). Не рекомендуется применять препарат Кискали во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию.

Грудное вскармливание

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

Фертильность

Клинические данные о влиянии рибоциклиба на репродуктивную функцию отсутствуют. На основании данных исследований на животных рибоциклиб может приводить к нарушению репродуктивной функции у самцов, способных к деторождению (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Кискали оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентов следует предупредить о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, если во время лечения с применением препарата Кискали они испытывают повышенную утомляемость, головокружение или вертиго (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми НЛР (о которых сообщалось с частотой ≥ 20) в объединенном наборе данных, где частота развития НЛР в группе приема Кискали и любой комбинации препаратов превышает частоту развития НЯ в группе приема плацебо и любой комбинации препаратов, были нейтропения, инфекции, тошнота, утомляемость, диарея, лейкопения, рвота, головная боль, запор, алопеция, кашель, сыпь, боль в спине, анемия, аномальные результаты ФПТ.

Наиболее частыми НЛР и наиболее распространенными НЛР 3/4-й степени тяжести (о которых сообщалось с частотой ≥2 %) в объединенном наборе данных, где частота развития НЛР в группе приема Кискали и любой комбинации препаратов превышает частоту развития НЯ в группе приема плацебо и любой комбинации препаратов, были нейтропения, лейкопения, нарушение функции печени, лимфопения, инфекции, боль в спине, анемия, утомляемость, гипофосфатемия и рвота.

Уменьшение дозы из-за нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины, имело место у 39,5 % пациентов, получавших Кискали в рамках клинических исследований фазы III, независимо от комбинаций препаратов. Об окончательном прекращении лечения сообщалось у 8,7 % пациентов, принимавших Кискали в любой комбинации препаратов в рамках клинических исследований фазы III.

Список нежелательных реакций

В целом, оценка безопасности препарата Кискали основана на объединенном наборе данных 1065 пациентов, принимавших Кискали в комбинации с эндокринной терапией (N = 582 в комбинации с ингибитором ароматазы и N = 483 в комбинации

с фулвестрантом), которых включили в рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования фазы III (MONALEESA-2, MONALEESA-7, подгруппа приема NSAI, и MONALEESA-3) положительного по HR, негативного по HER2 распространенного или метастатического рака молочной железы. Дополнительные НЛР были выявлены в пострегистрационном периоде.

Медианная продолжительность воздействия при лечении препаратом Кискали в рамках фазы III объединенных исследований составила 19,2 месяцев, при этом 61,7 % пациентов получали препарат ≥ 12 месяцев.

Нежелательные лекарственные реакции, о которых стало известно в ходе клинических исследований фазы III (таблица 6), перечислены в соответствии с классами системы органов медицинского словаря регуляторной деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса нежелательные лекарственные реакции распределены по частоте, в первую очередь представлены наиболее частые реакции. В каждой группировке по частоте нежелательные реакции представлены в порядке убывания их степени тяжести. Кроме того, нежелательные реакции классифицированы по частоте с использованием следующих обозначений (CIOMS III): очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 7. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся в ходе трех клинических исследований фазы III

Нежелательная реакция	Частота возникновения
Инфекции и инвазии	
Инфекции[1]	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения, лейкопения, анемия, лимфопения	Очень часто
Тромбоцитопения, фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль, головокружение	Очень часто
Вертиго	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Увеличение слезоотделения, сухость глаз	Часто
Нарушения со стороны сердца	
Обморок	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка, кашель	Очень часто
Желудочно-кишечные расстройства	
Тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе[2], стоматит, диспепсия	Очень часто
Дисгевзия,	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность[3]	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция, сыпь[4], зуд	Очень часто
Сухость кожи, эритема, витилиго	Часто
Токсический эпидермальный некролиз (ТЕН)*	Неизвестно
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	

Боль в спине	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Слабость, периферические отеки, астения, повышение температуры тела	Очень часто
Боль в ротоглотке, сухость во рту,	Часто
Диагностические исследования	
Отклонения функциональных проб печени[5]	Очень часто
Повышение содержания креатинина в крови, удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто

[1] Инфекции: инфекции мочевыводящих путей, инфекции дыхательных путей, гастроэнтерит, сепсис (<1 %).

[2] Боль в животе: боль в животе, боль в верхнем отделе живота.

[3] Гепатотоксичность: цитолиз и повреждение клеток печени, повреждение печени, вызванное лекарственными препаратами (<1 %), гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай).

[4] Сыпь: сыпь, макуло-папуллезная сыпь, зудящая сыпь.

[5] Отклонения функциональных проб печени: повышение АЛТ, повышение АСТ, повышение билирубина в крови.

*Неблагоприятные реакции сообщили во время постмаркетингового опыта. Они получены из спонтанных сообщений, для которых не всегда возможно надежно установить частоту или причинно-следственную связь с воздействием лекарственного средства.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Нейтропения была самой частой регистрируемой нежелательной лекарственной реакцией (75,4 %). У 62,0 % пациентов, получавших Кискали плюс любые комбинации препаратов в ходе исследований фазы III, отмечалось уменьшение количества нейтрофилов (на основании данных лабораторных исследований) 3-й или 4-й степени тяжести.

У пациентов с нейтропенией 2-й, 3-й и 4-й степени тяжести среднее время до начала заболевания составило 17 дней. Медианное время до устранения нежелательных реакций ≥3-й степени тяжести (до нормализации или до тех пор, пока степень тяжести не стала <3-й) составило 12 дней в группах приема Кискали плюс любые комбинации препаратов после временного прекращения и/или уменьшения дозы и/или отмены приема препарата. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована приблизительно у 1,7 % пациентов, получавших Кискали в ходе исследований фазы III. В случае возникновения лихорадки пациенты должны немедленно сообщить об этом.

В зависимости от тяжести нейтропении ее коррекция проводилась с помощью контроля лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8 %) (см. разделы 4.2 и 4.4).

Гепатобилиарная токсичность

В клинических исследованиях фазы III проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группах приема Кискали плюс любые комбинации препаратов по сравнению с пациентами из групп приема плацебо плюс любые комбинации препаратов (27,3 и 19,6 %, соответственно). При этом нежелательные явления 3/4-й степени чаще регистрировали у пациентов, получавших лечение препаратом Кискали плюс любые комбинации препаратов (13,2 и 6,1 %, соответственно). Сообщалось о повышении уровня трансаминаз. Повышение АЛТ (11,2 и 1,7 %) и АСТ (6,7 и 2,1 %) 3-й или 4-й степени было зарегистрировано в группах приема Кискали и плацебо, соответственно. У 6 пациентов (4 пациентов в исследовании A2301 [MONALEESA-2], у которых уровень АЛТ или АСТ нормализовался в течение 154 дней, и 2 пациентов в исследовании F2301 [MONALEESA-3], у которых уровень АЛТ или АСТ нормализовался в течение 121 и

532 дней, соответственно, после отмены препарата Кискали) отмечались одновременное повышение АЛТ или АСТ, в три раза превышающее верхнюю границу нормы, и общий уровень билирубина, в два раза превышающий верхнюю границу нормы, при нормальном уровне щелочной фосфатазы и отсутствии холестаза. В исследовании E2301 (MONALEESA-7) таких случаях зарегистрировано не было.

Временная отмена приема препарата и/или коррекция дозы в связи с явлениями гепатобилиарной токсичности были зарегистрированы у 12,3 % пациентов, получавших Кискали плюс любые комбинации препаратов, преимущественно в связи с повышением АЛТ (7,9 %) и/или АСТ (7,3 %). Досрочное прекращение лечения препаратом Кискали плюс любыми комбинациями препаратов, обусловленное отклонениями функциональных проб печени или гепатотоксичностью, отмечалось в 2,4 и 0,3 % случаев, соответственно (см. разделы 4.2 и 4.4).

В ходе клинических исследований фазы III у 70,9 % пациентов (90/127) отмечалось повышение АЛТ и АСТ 3-й или 4-й степени тяжести в течение первых 6 месяцев лечения. У пациентов с повышением АЛТ/АСТ 3-й или 4-й степени тяжести медианное время до начала заболевания в группах приема Кискали плюс любые комбинации препаратов составило 92 дня. Медианное время до устранения нежелательных реакций (до нормализации или до тех пор, пока степень тяжести не стала <2-й) составило 21 дня в группах приема Кискали плюс любые комбинации препаратов.

Удлинение интервала QT

В исследовании E2301 (MONALEESA-7) наблюдаемое среднее увеличение интервала QTcF от исходного уровня было приблизительно на 10 мс больше в подгруппе приема тамоксифена плюс плацебо по сравнению с подгруппой приема NSAI плюс плацебо. Это дает основание предполагать, что сам тамоксифен оказывал пролонгирующее действие на QTcF, которое могло стать причиной получения тех значений QTcF, которые наблюдались в группе приема Кискали плюс тамоксифен. В группе плацебо увеличение интервала QTcF на >60 мс от исходного уровня было отмечено у 6/90 (6,7 %) пациентов, принимавших тамоксифен, а у пациентов, принимавших NSAI, такого не отмечалось (см. раздел 5.2). Увеличение интервала QTcF на >60 мс от исходного уровня наблюдалось у 14/87 (16,1 %) пациентов, принимавших Кискали плюс тамоксифен, и у 18/245 (7,3 %) пациентов, принимавших Кискали плюс NSAI. Препарат Кискали не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном (см. раздел 5.1).

В клинических исследованиях фазы III у 9,3 % пациентов из групп приема Кискали плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант и у 3,5 % пациентов из групп приема плацебо плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в том числе пролонгированный интервал QT на ЭКГ и синкопе). Обзор данных ЭКГ показал, что у 15 пациентов (1,4 %) значение QTcF составило >500 мс от исходного уровня, а у 61 пациентов (5,8 %) повышение интервала QTcF составило >60 мс от исходного уровня. О развитии двунаправленной тахикардии не сообщалось. Временная отмена/коррекция дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморок) были зарегистрированы у 2,9 % пациентов, получавших лечение препаратом Кискали плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант.

Анализ данных ЭКГ показал, что у 55 пациентов (5,2 %) и 12 пациентов (1,5 %) наблюдалось не менее одного случая QTcF >480 мс от исходного уровня в группах приема Кискали плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант и в группах приема плацебо плюс ингибитор ароматазы или фулвестрант, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мс медианное время до его увеличения составило 15 дней, независимо от комбинаций препаратов. Эти изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

В рамках трех опорных исследований лечение рибоциклибом получали 341 пациент с легким и 97 пациентов с умеренным нарушением функции почек. Пациентов с тяжелым нарушением функции почек не включили в эти исследования (см. раздел 5.1). Выявлена корреляция между степенью нарушения функции почек на исходном уровне и значениями уровня креатинина в крови во время лечения. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек наблюдалось незначительное увеличение частоты удлинения интервала QT и тромбоцитопения. Рекомендации по мониторингу и корректировке дозы при этих видах токсичности см. в разделах 4.2. и 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

http://www.ndda.kz

4.9 Передозировка

Опыт работы с зарегистрированными случаями передозировки препарата Кискали ограничен. В случае передозировки могут возникнуть такие симптомы, как тошнота и рвота. Кроме того, могут развиться гематологическая токсичность (например, нейтропения, тромбоцитопения) и возможное удлинение интервала QTc. Во всех случаях передозировки при необходимости следует проводить общую симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Протеинкиназы ингибиторы. Рибоциклиб.

Код АТХ L01XE42

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

In vitro рибоциклиб уменьшал фосфорилирование pRb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1 и уменьшению клеточной пролиферации в клеточных линиях рака молочной железы. *In vivo* монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, это коррелировало с ингибированием фосфорилирования pRb.

В исследованиях *in vivo* с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом положительного по рецептору эстрогенов рака молочной железы комбинации рибоциклиба и антиэстрогенов (например, летрозола) приводили к значительному ингибированию роста опухоли с устойчивой регрессией опухоли и задержкой повторного роста опухоли после прекращения приема по сравнению с каждым препаратом в отдельности. Кроме того, противоопухолевую активность *in vivo*

для рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом оценивали у мышей с иммунодефицитом и ксенотрансплантатами рака молочной железы человека ZR751 ER+, и комбинация с фулвестрантом приводила к полному ингибированию роста опухоли.

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

Электрофизиологическое исследование сердца

Для оценки влияния рибоциклиба на интервал QTc у пациентов с распространенным раком были отобраны серийные тройные ЭКГ, проведенные после однократной дозы при достижении равновесного состояния. А Анализ взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики проводили в общей сложности у 997 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в диапазоне доз от 50 до 1200 мг. Этот анализ позволил предположить, что рибоциклиб вызывал зависимое от концентрации увеличение интервала QTc. Рассчитанное среднее изменение QTcF от исходного уровня для Кискали 600 мг в комбинации с NSAI или фулвестрантом составило 22,0 мс (90 % ДИ: 20,56; 23,44) и 23,7 мс (90 % ДИ: 22,31; 25,08), соответственно, при среднегеометрическом значении C_{max} в равновесном состоянии, по сравнению с 34,7 мс (90 % ДИ: 31,64; 37,78) в комбинации с тамоксифеном (см. раздел 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Оценка препарата Кискали проводилась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании фазы III при лечении женщин в постменопаузе с HR-положительным, HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, которые не получали предшествующей терапии по поводу распространенного заболевания в комбинации с летрозолом по сравнению с летрозолом в качестве монотерапии.

В целом 668 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Кискали в дозе 600 мг и летрозола (n = 334) или плацебо и летрозола (n = 334), стратифицированных согласно наличию метастазов в печень и/или легкие [да (n = 292 (44 %)] и нет [n = 376 (56 %)]). Демографические и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между группами исследования. Кискали назначали для приема внутрь в дозе 600 мг в сутки в течение 21 последовательного дня с отменой лечения в течение последующих 7 дней при комбинации с летрозолом в дозе 2,5 мг один раз в сутки в течение 28 дней. Пациентам не разрешалось переходить из группы плацебо в группу Кискали в ходе исследования или после прогрессирования заболевания.

Медиана возраста пациентов, включенных в это исследование, составляла 62 года (в диапазоне от 23 до 91 года). 44,2 % пациента были старше 65 лет, включая 69 пациентов старше 75 лет. Включенные в исследование пациенты принадлежали к европеоидной расе (82,2 %), негроидной расе (2,5 %) и были азиатского происхождения (7,6 %). У всех пациентов функциональный статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. В группе приема Кискали 46,6 % пациентов подвергались неоадъювантной или адъювантной химиотерапии, а 52,4 % пациентов получали антигормональную терапию в качестве неоадъювантного или адъювантного лечения до включения в исследование. У 34,1 % пациентов имелся de novo метастатический рак. У 22,0 % пациентов были метастазы только в кости и у 58,8 % пациентов — метастазы во внутренние органы. Пациенты, ранее получавшие нео-/адъювантную терапию анастрозолом или летрозолом, должны завершить лечение как минимум за 12 месяцев до рандомизации.

Первичный анализ

Первичный критерий исследования получили в ходе запланированного

промежуточного анализа, проведенного после возникновения 80 % целевых явлений выживаемости без прогрессирования (ВБП) с использованием Критериев оценки ответа при плотных опухолях (RECIST v1.1), по данным оценки исследователем целой популяции (все рандомизированные пациенты), который подтвердили в ходе слепой независимой центральной рентгенологической оценки.

Результаты оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое улучшение показателя ВБП у пациентов, получавших Кискали плюс летрозол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо плюс летрозол при анализе полной выборки (отношение рисков = 0,556 при 95 % CI: 0,429, 0,720, односторонний стратифицированный лог-ранговый критерий, значение p = 0,00000329), при наличии клинически значимого терапевтического эффекта.

Не выявлено значимой разницы между данными по общему состоянию здоровья/качеству жизни в группе приема Кискали и летрозола и группе приема плацебо и летрозола.

В таблицах 8 и 9 представлено самое последнее обновление данных по эффективности (последняя дата учета данных 2 января 2017 г.).

Медиана ВБП составляла 25,3 месяца (95 % CI: 23,0 и 30,3) в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол, и 16 месяцев (95 % CI: 13,4, 18,2) у пациентов, получавших плацебо плюс летрозол. У 54,7 % пациентов, получавших рибоциклиб плюс летрозол, через 24 месяца отмечалось прогрессирование без выживания по сравнению с 35,9 % пациентов из группы плацебо плюс летопрозол.

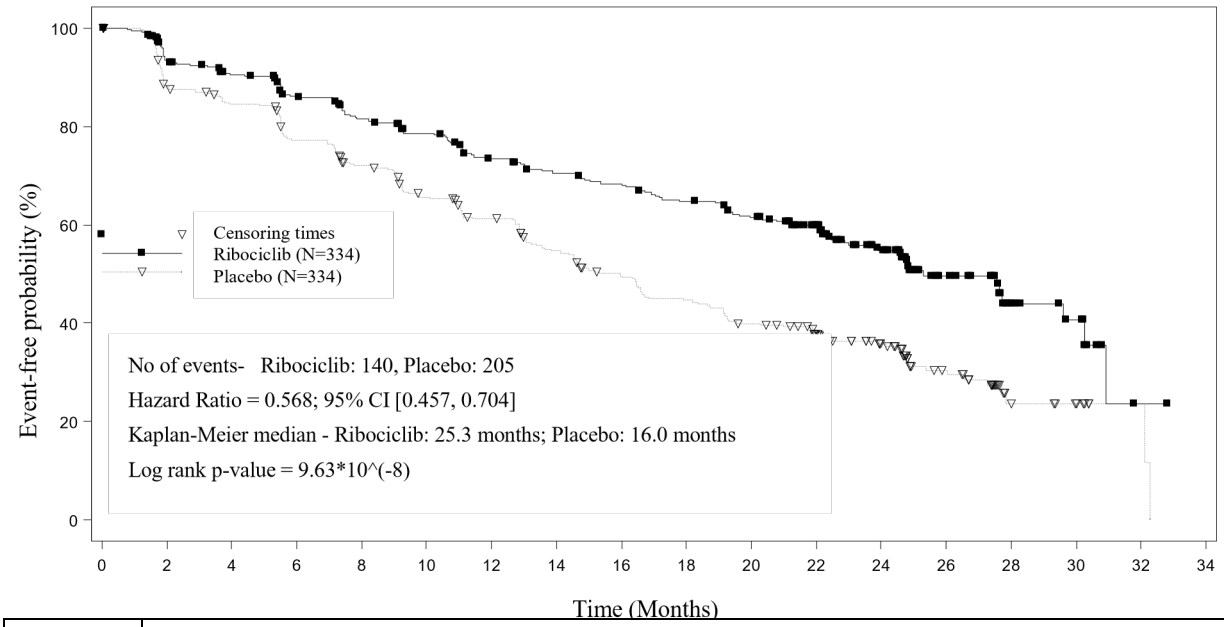
Таблица 8. MONALEESA-2 — результаты оценки эффективности (ВБП) по данным рентгенологической оценки исследователем (последняя дата учета данных 2 января 2017 г.)

	Обновленный анализ	
	Кискали плюс летрозол n = 334	Плацебо плюс летрозол n = 334
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Медиана ВБП [месяцы] (95 % CI)	25,3 (23,0–30,3)	16,0 (13,4–18,2)
Отношение рисков (95 % CI)	0,568 (0,457–0,704)	
Показатель p [a]	$9{,}63 \times 10^{-8}$	
CI = доверительный интервал; n = количество пациентов. [a]p-значение, рассчитанное с использованием одностороннего стратифицированного логрангового критерия.		

Медиана ВБП составляла 25,3 месяца (95 % CI: 23,0 и 30,3) в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол, и 16 месяцев (95 % CI: 13,4, 18,2) у пациентов, получавших плацебо плюс летрозол. У 54,7 % пациентов, получавших рибоциклиб плюс летрозол, через 24 месяца отмечалось прогрессирование без выживания по сравнению с 35,9 % пациентов из группы плацебо плюс летопрозол.

Не выявлено статистически значимого различия в показателе общей выживаемости (ОВ) между группой приема Кискали и летрозола и группой приема плацебо и летрозола (ОР 0,746 [95 % CI: 0,517; 1,078]). Представлены неполные данные по ОВ.

Рисунок 1. MONALEESA-2 — кривая Каплана-Мейера для ВБП по данным оценки исследователем (последняя дата учета данных 2 января 2017 г.)



	Количество пациентов, которые по-прежнему находятся в группе риска																	
Время	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Рибоциклиб	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Плацебо	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Для изучения внутренней однородности лечебного эффекта провели ряд анализов на ВБП в предварительно заданных подгруппах с учетом прогностических факторов и исходных характеристик. Во всех отдельных подгруппах пациентов с учетом их возраста, расы, проведения предыдущей адъювантной или неоадъювантной химиотерапии, либо гормональной терапии, вовлечения печени и/или легкого и метастазов только в кости было выявлено снижение риска прогрессирования заболевания или летального исхода в пользу группы приема Кискали плюс летрозол. Результаты были очевидны у пациентов с метастазами в печень и/или легкое (ОР 0,561 [95 % CI: 0,424; 0,743], медианная выживаемость без прогрессирования [мВБП] составила 24,8 месяца в группе приема Кискали плюс летрозол по сравнению с 13,4 месяца в группе летрозол в качестве монотерапии) или у пациентов без метастазов в печень и/или легкое (ОР 0,597 [95 % ДИ: 0,426, 0,837], срВБП 27,6 месяца против 18,2 месяца).

Обновленные данные по общему ответу и частоте клинической эффективности представлены в таблице 9.

Таблица 9. MONALEESA-2 — результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ) по данным оценки исследователем (последняя дата учета данных 2 января 2017 г.)

Анализ	**Кискали + летрозол (%, 95 % CI)**	**Плацебо + летрозол (%, 95 % CI)**	**Значение p [c]**
Анализ по полной выборке	**n = 334**	**n = 334**	
Частота объективного ответа [a]	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9{,}18 \times 10^{-5}$
Частота клинической эффективности [b]	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Пациенты	**n = 257**	**n = 245**	

с измеряемым проявлением болезни			
Частота объективного ответа [a]	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Частота клинической эффективности [b]	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

[a] ОУО: частота объективных ответов = процент пациентов с полным или частичным ответом.
[b] ЧКЭ: частота клинической эффективности = доля пациентов с полным + частичным ответом + (стабилизация заболевания или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания в течение ≥24 недель).
[c] p-значения получены из одностороннего критерия хи-квадрат Кохрана-Мантеля-Хензеля.

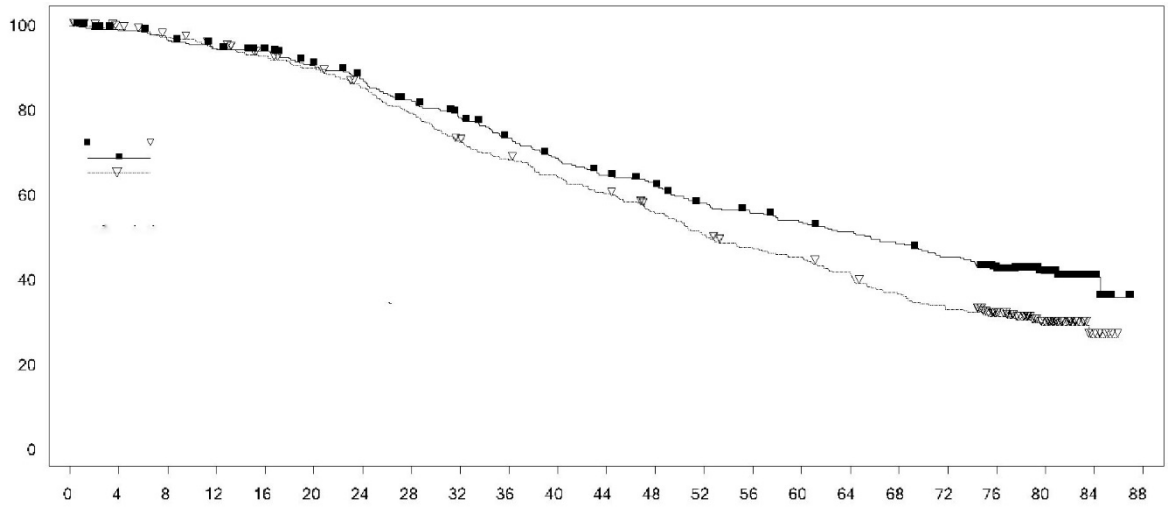
Заключительный анализ общей выживаемости
Результаты этого окончательного анализа ОВ для полной исследуемой популяции и анализа подгрупп представлены в таблице 10 и на рисунке 2.

Таблица 10. MONALEESA-2 — Результаты оценки эффективности (ОВ) (последняя дата учета данных 10 июня 2021 г.)

Общая выживаемость, общая популяция исследования	**Кискали плюс летрозол, n = 334**	**Плацебо плюс летрозол, n = 334**
Количество событий — n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Медианная 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)	
p-показатель [b]	0,004	
Частота бессобытийной выживаемости, % (95 % ДИ)		
24 месяца	86,6 (82,3, 89,9)	85,0 (80,5, 88,4)
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 получили с использованием стратифицированной модели Кокса.
[b] p-значение получают из одностороннего логарифмического рангового критерия ($p < 0,0219$ для подтверждения превосходной эффективности).
Стратификация по статусу метастазов в легких и/или печени в соответствии с IRT

Рисунок 2. MONALEESA-2 — кривая Каплана-Мейера для ОВ в рамках всей популяции (последняя дата учета данных 10 июня 2021 г.)



Время (месяцы)

Число пациентов, которые по-прежнему находятся в группе риска

Время	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88
Рибоциклиб	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135	125	101	48	8	0
Плацебо	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104	94	73	38	6	0

Вероятность бессобытийной выживаемости (%)

Лог-ранговый критерий и РГ модель Кокса стратифицируют по метастазам в печени и/или легких в соответствии с IRT. *Одностороннее Р-значение получено из стратифицированного логарифмического рангового критерия.*

Сроки цензурирования
Рибоциклиб (N = 334)
Плацебо (N = 334)

Количество явлений
Рибоциклиб: 181, плацебо: 219

Отношение рисков = 0,765
95% ДИ [0,628, 0,932]

Медиана по Каплан-Мейеру
Рибоциклиб: 63,9 месяца
Плацебо: 51,4 месяца

Лог-ранговое р-значение = 0,004

Исследование CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Оценка препарата Кискали проводилась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании фазы III при лечении женщин в период предменопаузы и перименопаузы с положительным по гормональным рецепторам, негативным по HER2 распространенным раком молочной железы в комбинации с NSAI или тамоксифеном плюс гозерелин по сравнению с плацебо в комбинации с NSAI или тамоксифеном плюс гозерелин. Пациенты в исследовании MONALEESA-7 не получали ранее эндокринной терапии распространенного рака молочной железы.

В общей сложности 672 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема препарата Кискали в дозе 600 мг плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин (n = 335) или плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин (n = 337), со стратификацией по наличию метастазов в печень и/или легкие (да [n = 344 (51,2 %)] или нет [n = 328 (48,8 %)]), химиотерапии в отношении заболевания на поздней стадии в анамнезе (да [n = 120 (17,9 %)] или нет [n = 552 (82,1 %)]) и другого препарата для комбинированной эндокринной терапии (NSAI и гозерелин [n = 493 (73,4 %)] или тамоксифен и гозерелин [n = 179 (26,6 %)]). Демографические и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между группами исследования. Кискали назначали для приема внутрь в дозе 600 мг в сутки в течение 21 последовательного дня с отсутствием приема в течение последующих 7 дней при комбинации с NSAI (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 заболевания или недопустимого уровня токсичности. Пациентам не разрешалось переходить из группы плацебо в группу приема Кискали в ходе исследования или после прогрессирования заболевания. Смена другого препарата для комбинированной эндокринной терапии также была запрещена.

Медианный возраст пациентов, включенных в это исследование, был равен 44 годам (в диапазоне от 25 до 58 лет), при этом 27,7 % пациентов были младше 40 лет. Большинство включенных в исследование пациентов были европеоидной (57,7 %), монголоидной (29,5 %) или негроидной расы (2,8 %), и практически у всех пациентов (99,0 %) исходный функциональный статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. Из этих 672 пациентов до включения в исследование 14 % пациентов ранее подвергались химиотерапии в связи с метастазами, 32,6 % пациентов подвергались адъювантной и 18,0 % неоадъювантной химиотерапии, а 39,6 % получали эндокринную терапию в условиях адъювантной и 0,7 % - в условиях неоадъювантной терапии. В исследовании

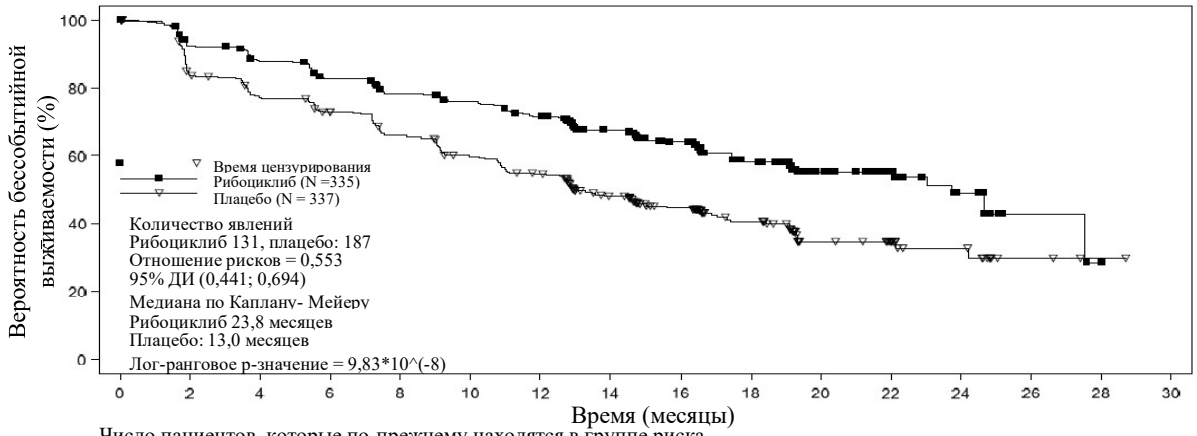
E2301 у 40,2 % пациентов были метастазы *de novo*, у 23,7 % — только в кости и у 56,7 % — во внутренние органы.

Исследование соответствовало первичному критерию на момент первичного анализа, проведенного после возникновения 318 явлений выживаемости без прогрессирования (ВБП) с использованием критериев RECIST v1.1, по данным оценки исследователем в рамках анализа полной выборки (все рандомизированные пациенты). Результаты первичной оценки эффективности были подтверждены результатами ВБП на основе слепой независимой центральной рентгенологической оценки. Медианная продолжительность последующего наблюдения на момент проведения первичного анализа ВБП составила 19,2 месяца.

По всей популяции исследования результаты оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое улучшение показателя ВБП у пациентов, получающих Кискали плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин, по сравнению с пациентами, получающими плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин, (ОР = 0,553 при 95 % ДИ: 0,441; 0,694; односторонний стратифицированный логранговый критерий; p-значение = $9{,}83 \times 10^{-8}$), при наличии клинически значимого терапевтического эффекта. Медиана ВБП составляла 23,8 месяца (95 % CI: 19,2; НО) в группе, получавшей Кискали плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин, и 13,0 месяцев (95 % ДИ: 11,0; 16,4) у пациентов, получавших плацебо плюс NSAI/тамоксифен плюс гозерелин.

Данные распределения ВБП обобщены на кривой Каплана-Мейера для ВБП на рисунке 2.

Рисунок 3. MONALEESA-7 — кривая Каплана-Мейера для ВБП по данным оценки исследователем в рамках всей популяции



Число пациентов, которые по-прежнему находятся в группе риска

Время (месяцев)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Рибоциклиб	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Плацебо	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

Результаты для ВБП, основанные на слепой независимой центральной рентгенологической оценке случайным образом выбранной подгруппы, состоящей приблизительно из 40 % рандомизированных пациентов, подтверждали результаты первичной оценки эффективности, основанные на оценке исследователем (ОР = 0,427 при 95 % ДИ: 0,288, 0,633).

На момент проведения первичного анализа ВБП данные по общей выживаемости еще не были готовы с показателем 89 (13 %) летальных исходов (ОР = 0,916 [95 % ДИ: 0,601; 1,396]).

Частота объективного ответа (ЧОО) по оценке исследователя на основе RECIST v1.1 была выше в группе приема Кискали (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 эффективности (ЧКЭ) была выше в группе приема Кискали (79,1 %; 95 % ДИ:

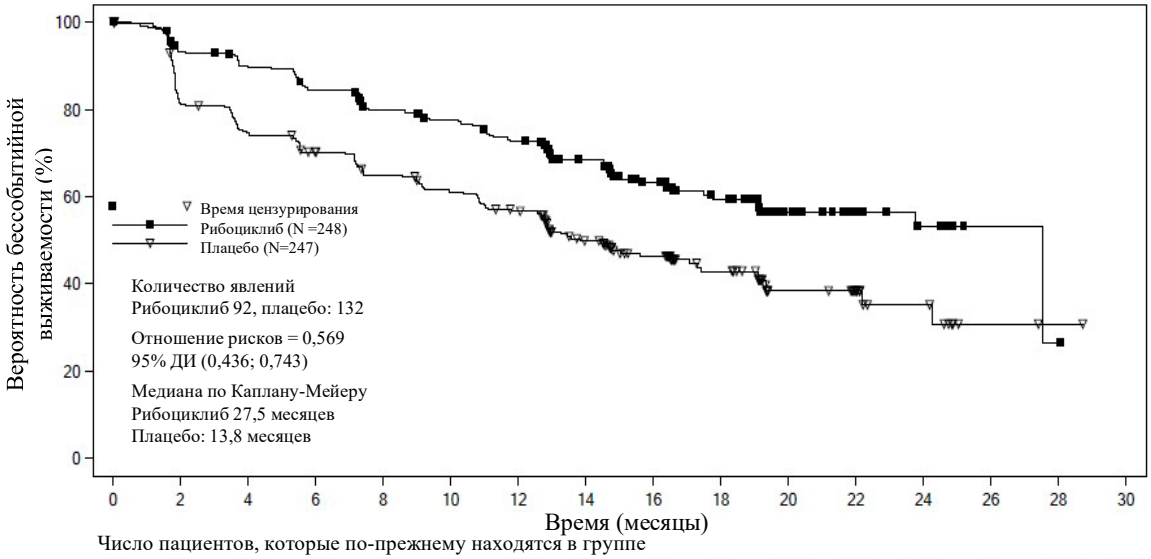
74,8; 83,5) по сравнению с группой плацебо (69,7 %, 95 % ДИ: 64,8; 74,6; p = 0,002).
В рамках анализа предварительно заданной подгруппы из 495 пациентов, получавших препарат Кискали или плацебо в комбинации с NSAI плюс гозерелин, медианная ВБП была равна 27,5 месяца (95 % ДИ: 19,1; НО) в подгруппе, получавшей Кискали плюс NSAI, и 13,8 месяцев (95 % ДИ: 12,6; 17,4] в подгруппе, получавшей плацебо плюс NSAI (ОР: 0,569; 95% ДИ: 0,436; 0,743). Результаты оценки эффективности обобщены в таблице 11, а кривые Каплана-Мейера для ВБП представлены на рисунке 4.

Таблица 11. MONALEESA-7 — результаты оценки эффективности (ВБП) у пациентов, получавших NSAI

	Кискали плюс NSAI плюс гозерелин N = 248	Плацебо плюс NSAI плюс гозерелин N = 247
Выживаемость без прогрессирования[a]		
Медиана ВБП [месяцы] (95 % CI)	27,5 (19,1; НО)	13,8 (12,6–17,4)
Отношение рисков (95 % CI)	0,569 (0,436; 0,743)	

ДИ = доверительный интервал; N = количество пациентов, НО = не поддается оценке
[a] — ВБП основано на данных рентгенологической оценки исследователем

Рисунок 4. MONALEESA-7 — кривая Каплана-Мейера для ВБП по данным оценки исследователем пациентов, получавших NSAI



Число пациентов, которые по-прежнему находятся в группе

Время	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Рибоциклиб	248	223	212	199	183	175	163	132	100	66	38	27	15	2	1	0
Плацебо	247	195	177	163	149	138	126	95	72	48	25	19	9	2	1	0

Результаты оценки эффективности для показателей частоты объективного ответа (ЧОО) и частоты клинической эффективности (ЧКЭ) по оценке исследователя на основе RECIST v1.1 представлены в таблице 12.

Таблица 12. MONALEESA-7 — результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ) по данным оценки исследователем пациентов, получавших NSAI

Анализ	Кискали плюс NSAI плюс гозерелин (%, 95 % CI)	Плацебо плюс NSAI плюс гозерелин (%, 95 % CI)
Анализ по полной выборке	N = 248	N = 247
Частота объективного ответа	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)

(ЧОО)[a]		
Частота клинической эффективности (ЧКЭ)[b]	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Пациенты с измеряемым проявлением болезни	N = 192	N = 199
Частота объективного ответа[a]	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Частота клинической эффективности [b]	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
[a]ЧОО: доля пациентов с полным + частичным ответом [b]ЧКЭ: доля пациентов с полным + частичным ответом + (стабилизация заболевания или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания в течение ≥24 недель)		

Результаты в подгруппе приема Кискали плюс NSAI были сопоставимы по подгруппам с учетом возраста, расы, проведения предыдущей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии либо гормональной терапии, повреждений печени и/или легкого и метастазов только в кости.

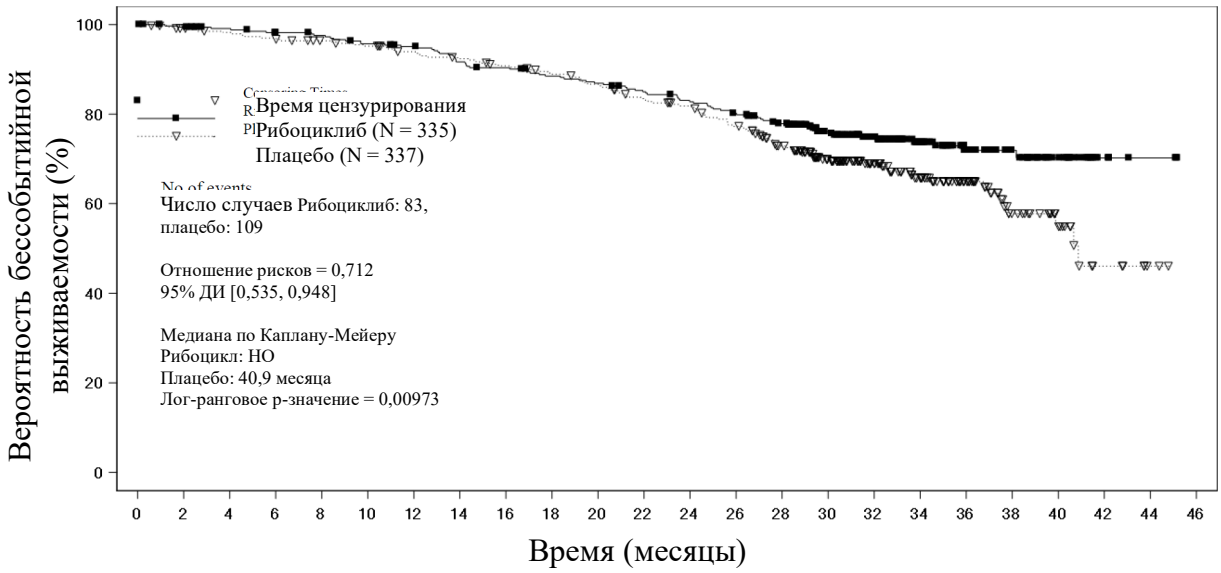
Более подробные обновленные данные по общей выживаемости (дата завершения сбора данных 30 ноября 2018 года) представлено в таблице 13 и на рисунках 5 и 6.

Во втором анализе ОВ исследование достигло ключевой дополнительной конечной точки, демонстрируя статистически значимое улучшение ОВ.

Таблица 13. MONALEESA-7 — результаты оценки эффективности (ОВ) (последняя дата учета данных 30 ноября 2018 г.)

	Обновленные данные анализа (дата завершения сбора данных 30 ноября 2018 года)	
Общая выживаемость, общая популяция исследования	**Кискали 600 мг N=335**	**Плацебо N=337**
Количество событий - n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Медиана ОВ [месяцы] (95% ДИ)	НО (НО, НО)	40,9 (37,8, НО)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,712 (0,535, 0,948)	
p-значение[a]	0,00973	
Общая выживаемость, подгруппа NSAI	**Кискали 600 мг n=248**	**Плацебо n=247**
Количество событий - n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Медиана ОВ [месяцы] (95% ДИ)	НО (НО, НО)	40,7 (37,4, НО)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,699 (0,501, 0,976)	
ДИ: доверительный интервал, НО: не поддается оценке, N: количество пациентов; [a] p-значение получают с использованием одностороннего логрангового критерия, стратифицированного по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату для комбинированной эндокринной терапии согласно IRT (технологии интерактивной рандомизации).		

Рисунок 5. MONALEESA-7 — график Каплана-Мейера окончательного анализа ОВ (дата завершения сбора данных 30 ноября 2018 года)

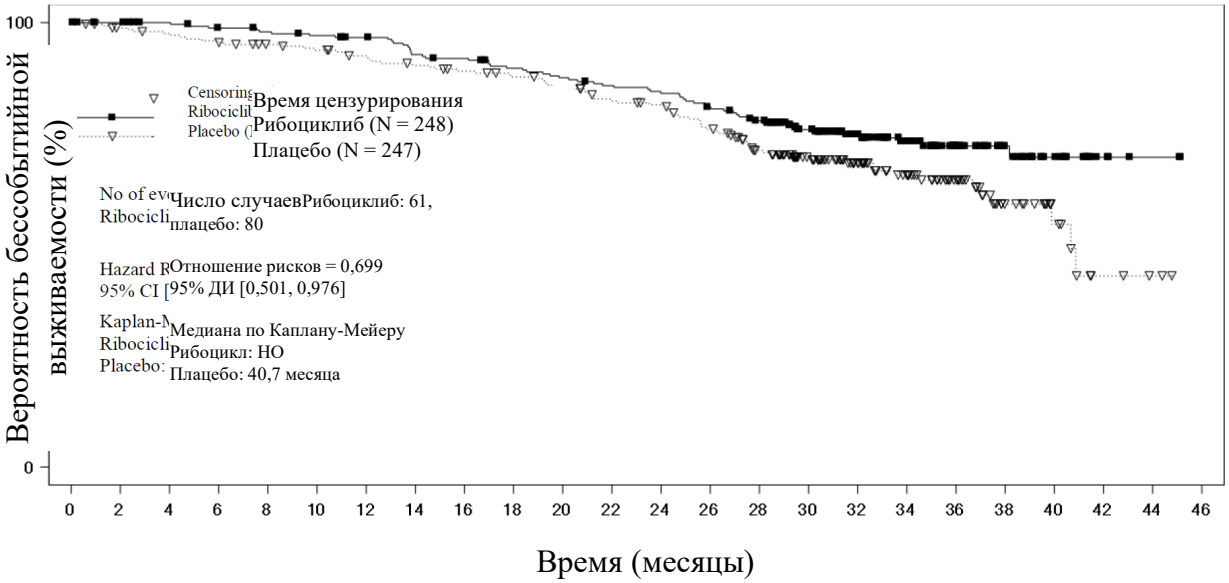


Число пациентов, которые по-прежнему находятся в группе риска (месяцы)

Время (месяцы)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Рибоциклиб	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Плацебо	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

Логранговый критерий, стратифицированный по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату для комбинированной эндокринной терапии согласно IRT

Рисунок 6. MONALEESA-7 — график Каплана-Мейера окончательного анализа ОВ у пациентов, которые получали NSAI (дата завершения сбора данных 30 ноября 2018 года)



Число пациентов, которые по-прежнему находятся в группе риска (месяцы)

Время (месяцы)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Рибоциклиб	248	245	241	236	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Плацебо	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

Кроме того, вероятность прогрессирования при терапии следующей линии 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 популяции исследования. Медиана ВБП2 составила 32,3 месяца (95% ДИ: 27,6, 38,3) в группе плацебо и не была достигнута (95% ДИ: 39,4, НО) в группе рибоцилиба.

Аналогичные результаты наблюдались в подгруппе NSAI с ОР 0,660 (95% ДИ: 0,503, 0,868) и медианой ВБП2 32,3 месяца (95% ДИ: 26,9, 38,3) в группе плацебо по сравнению с не достигнутой ВБП2 (95% ДИ : 39.4, НО) в группе рибоцикла.

Исследование CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Оценка препарата Кискали проводилась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании фазы III при лечении мужчин и женщин в период постменопаузы с положительным по гормональным рецепторам, негативным по HER2 распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали эндокринную терапию или получили только эндокринную терапию первой линии, в комбинации с фулвестрантом по сравнению с фулвестрантом в качестве монотерапии.

В общей сложности, 726 пациентов женского пола были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема препарата Кискали в дозе 600 мг плюс фулвестрант (n = 484) или плацебо плюс фулвестрант (n = 242), со стратификацией по наличию метастазов в печень и/или легкие (да [n = 351 (48,3 %)] или нет [n = 375 (51,7 %)]) и в соответствии с предшествующей эндокринной терапией (A [n = 354 (48,8 %)] или B [n = 372 (51,2 %)]). Демографические и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между группами исследования. Кискали в дозе 600 мг или плацебо назначали для приема внутрь ежедневно в течение 21 последовательного дня с отсутствием приема в течение последующих 7 дней в комбинации с фулвестрантом в дозе 500 мг внутримышечно один раз в сутки в дни 1 и 15 цикла 1 и в день 1 каждого последующего 28-дневного цикла. Пациентам не разрешалось переходить из группы плацебо в группу приема Кискали в ходе исследования или после прогрессирования заболевания.

Медианный возраст пациентов, включенных в это исследование, был равен 63 годам (в диапазоне от 31 до 89 лет). Возраст 46,7 % пациентов составлял 65 лет и более, в том числе 13,8 % пациентов в возрасте 75 лет и более. Включенные в исследование пациенты относились к европеоидной (85,3 %), монголоидной (8,7 %) или негроидной расе (0,7 %), и практически у всех пациентов (99,7 %) функциональный статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. В данное исследование включили пациентов первой и второй линии терапии (у 19,1 % из которых были метастазы *de novo*). До включения в исследование 42,7 % пациентов подвергались адъювантной и 13,1 % неоадъювантной химиотерапии, а 58,5 % получали эндокринную терапию условиях адъювантной и 1,4 % в условиях неоадъювантной терапии. При этом 21 % пациентов получал эндокринную терапию распространенного рака молочной железы. В исследовании F2301 у 21,2 % были метастазы только в кости и у 60,5 % — во внутренние органы.

Первичный анализ

Исследование соответствовало первичному критерию на момент первичного анализа, проведенного после возникновения 361 явления выживаемости без прогрессирования (ВБП) с использованием критериев RECIST v1.1, по данным оценки исследователем в рамках анализа полной выборки (все рандомизированные пациенты). Результаты первичной оценки эффективности были подтверждены результатами ВБП на основе слепой независимой центральной рентгенологической оценки. Медианная продолжительность последующего наблюдения на момент проведения первичного анализа ВБП составила 20,4 месяца.

Результаты первичной оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое улучшение показателя ВБП у пациентов, получавших Кискали плюс фулвестрант по сравнению с пациентами, получавшими плацебо плюс фулвестрант при анализе полной выборки (ОР = 0,593 при 95 % ДИ: 0,480; 0,732; односторонний стратифицированный логранговый критерий; p-значение = $4{,}1 \times 10^{-7}$), с расчетным уменьшением относительного риска прогрессирования заболевания или летального исхода на 41 % в пользу группы приема Кискали плюс фулвестрант.

Результаты первичной оценки эффективности были подтверждены выборочной центральной проверкой 40% из подмножества изображений с помощью проведения слепой независимой центральной рентгенологической оценки (отношение рисков 0,492; 95% ДИ: 0,345, 0,703).

Наглядное обновление ВБП было выполнено во время второго промежуточного анализа ОР. Обновленные результаты ВБП для всей популяции и подгрупп, основанные на предшествующей эндокринной терапии, обобщены в таблице 14, а кривая Каплана-Мейера представлена на рисунке 7.

Таблица 14. MONALEESA-3 (F2301) — Обновленные результаты ВБП по данным оценки исследователя (последняя дата учета данных 3 января 2019 г.)

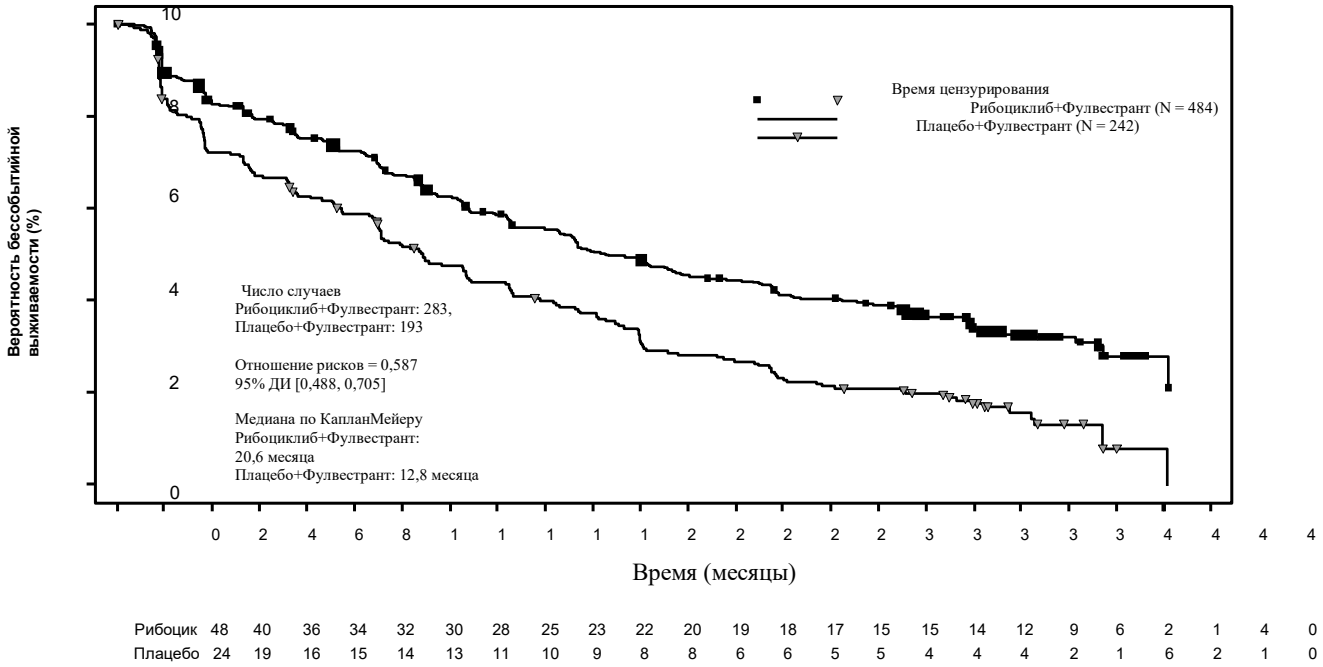
	Кискали плюс фулвестрант N=484	**Плацебо плюс фулвестрант N=242**
Выживаемость без прогрессирования в общей популяции исследования		
Число случаев - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Среднее значение ВБП [месяцы]	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,587 (0,488, 0,705)	
Подгруппа пациентов, получавших терапию первой линии[a]	**Кискали плюс фулвестрант n=237**	**Плацебо плюс фулвестрант n=128**
Число случаев - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Среднее значение ВБП [месяцы]	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,546 (0,415, 0,718)	
Подгуппа пациентов, получавших терапию второй линии, или пациентов с ранним рецидивом заболевания[b]	**Кискали плюс фулвестрант n=237**	**Плацебо плюс фулвестрант n=109**
Число случаев - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Среднее значение ВБП месяцы]	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 *de novo* распространенным раком молочной железы без предшествующей эндокринной терапии и пациенты, у которых возник рецидив заболевания через 12 месяцев после завершения (нео)адъювантной эндокринной терапии.

[b] пациенты, у которых заболевание рецидивировало во время проведения адъювантной терапии или в течение 12 месяцев после завершения (нео) адъювантной эндокринной терапии и пациенты, у которых было отмечено прогрессирование заболевания после проведения одной линии эндокринной терапии заболевания на поздней стадии

Рисунок 7. MONALEESA-3 — кривая Каплана-Мейера для ВБП по данным оценки исследователем (ППА) (последняя дата учета данных 3 июня 2019 г.)



Результаты оценки эффективности для показателей частоты объективного ответа (ЧОО) и частоты клинической эффективности (ЧКЭ) по оценке исследователя на основе RECIST v1.1 представлены в таблице 15.

Таблица 15. MONALEESA-3 — результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ) по данным оценки исследователем (последняя дата учета данных 3 ноября 2017 г.)

Анализ	**Кискали плюс фулвестрант (%, 95 % ДИ)**	**Плацебо плюс фулвестрант (%, 95 % ДИ)**
Анализ по полной выборке	**N = 484**	**N = 242**
Частота объективного ответа (ЧОО)[a]	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Частота клинической эффективности (ЧКЭ)[b]	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Пациенты с измеряемым проявлением болезни	**n = 379**	**n=181**
Частота объективного ответа[a]	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Частота клинической эффективности [b]	69,4 (64,8, 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
[a]ЧОО: доля пациентов с полным + частичным ответом [b]ЧКЭ: доля пациентов с полным + частичным ответом + (стабилизация заболевания или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания в течение ≥24 недель)		

Значения отношения рисков, основанные на анализе предварительно заданной подгруппы пациентов, получавших Кискали плюс фулвестрант, продемонстрировали постоянную эффективность в разных подгруппах с учетом возраста, предыдущего лечения (на ранней или поздней стадии), проведения предыдущей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии либо гормональной терапии,

повреждений печени и/или легкого и метастазов только в кости.
Анализ ОВ
Во втором анализе ОВ исследование достигло вторичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое улучшение ОВ.

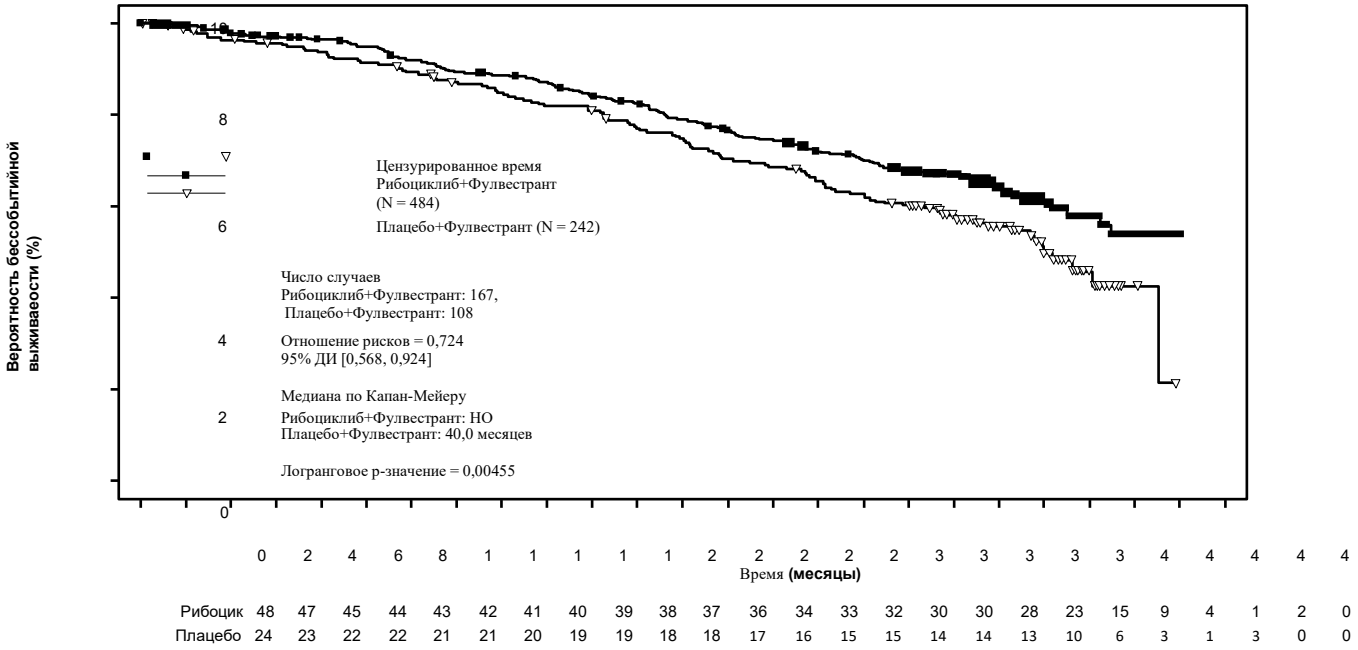
Результаты этого окончательного анализа ОВ для полной исследуемой популяции и анализа подгрупп представлены в таблице 16 и на рисунке 8.

Таблица 16 MONALEESA-3 (F2301) результаты эффективности (ОВ) (последняя дата учета данных 3 июня 2019 г.)

	Кискали плюс Фулвестрант	**Плацебо плюс Фулвестрант**
Полная популяция исследования	N=484	N=242
Число случаев - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Среднее значение ОВ [месяцы] (95% ДИ)	НО, (НО, НО)	40 (37, НО)
ОР (95% ДИ)[a]	0,724 (0,568, 0,924)	
p-значение[b]	0,00455	
Подгруппа пациентов, получавших терапию первой линии	**n=237**	**n=128**
Число случаев - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
ОР (95% ДИ)[c]	0,700 (0,479, 1,021)	
Подгуппа пациентов, получавших терапию второй линии, или пациентов с ранним рецидивом заболевания	**n=237**	**n=109**
Число случаев - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
ОР (95% ДИ)[c]	0,730 (0,530, 1,004)	

НО = не поддается оценке
[a] Отношение рисков получено из модели Cox PH,, стратифицированной по метастазам в легкие и/или печень, по предшествующей эндокринной терапии..
[b] Одностороннее P-значение получают согласно логранговому критерию, стратифицированному по метастазам в легкие и/или печень, по предшествующей эндокринной терапии согласно IRT. P-значение является односторонним и сравнивается с порогом 0,01129, как определено затратной альфа-функцией Лан-ДеМец (О'Брайен-Флеминг) для общего уровня значимости 0,025.
соотношение рисков получено из нестратифицированной модели Cox PH

Рисунок 8. MONALEESA-3 — кривая Каплана-Мейера для ОВ (полный популяционный анализ [ППА]) (последняя дата учета данных 3 июня 2019 г.)



Логранговый критерий и модель Cox, стратифицированный по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату для комбинированной эндокринной терапии согласно IRT

Показатель времени до прогрессирования заболевания в процессе следующей линии терапии или до летального исхода (ВБП2) у пациентов в группе приема препарата Кискали был больше по сравнению с пациентами в группе приема плацебо (ОР: 0,670 [95% ДИ: 0,542, 0,830]) в общей популяции исследования. Медиана ВБП2 составила 39,8 месяца (95% ДИ: 32,5, НО) в группе пациентов, получавших препарат Кискали, и 29,4 месяца (95% ДИ: 24,1, 33,1) в группе пациентов, получавших плацебо.

Пожилые пациенты

Из всех пациентов, получавших препарат Кискали в исследованиях MONALEESA-2 и MONALEESA-3, репрезентативная доля пациентов приходилась на возраст ≥65 и ≥75 лет (см. раздел 5.1). Общих различий в показателях безопасности или эффективности для этих и более молодых пациентов не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

В рамках трех опорных исследований (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7) лечение рибоциклибом получали 510 (53,8%) пациентов с нормальной функцией почек, 341 (36%) пациент с легким и 97 (10,2%) пациентов с умеренным нарушением функции почек. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек не были включены в эти исследования. Результаты по ВБП у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек, получавших рибоциклиб в начальной дозе 600 мг, были согласованными в сравнении с этим показателем у пациентов с нормальной функцией почек. Профиль безопасности в целом был схожим во всех почечных когортах (см. раздел 4.8).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от права требовать исполнения обязательств по предоставлению результатов исследований Кискали во всех подклассах пациентов детского возраста при лечении рака молочной железы (см.

раздел 4.2 для получения информации по применению у детей).

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Абсолютная биодоступность рибоциклиба неизвестна.

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

Влияние пищи

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

Распределение

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

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что у человека рибоциклиб подвергается интенсивному метаболизму в печени главным образом при участии изофермента CYP3A4. После приема внутрь в однократной дозе 600 мг [^{14}C] рибоциклиба 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. Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилирование) и M1 (вторичная глюкуронизация). Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена неизмененным препаратом, при этом циркулирующие метаболиты не имели существенного значения.

Рибоциклиб подвергался интенсивному метаболизму, количество неизмененного препарата составляло 17,3 % и 12,1 % в кале и моче соответственно. Метаболит LEQ803 в значительном количестве определялся в экскрементах, 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 (≤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 с калом 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

В диапазоне доз от 50 мг до 1200 мг после однократной дозы и повторных доз наблюдалось непропорциональное увеличение экспозиции (C_{max} и AUC) рибоциклиба. Этот анализ ограничивается малым размером выборки в большинстве когорт, получающих определенные дозы, с наибольшим количеством данных, поступающих из когорты, получавшей дозу 600 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику рибоциклиба оценивали в исследовании нарушения функции почек, в котором принимали участие 14 здоровых испытуемых с нормальной функцией почек (абсолютная скорость клубочковой фильтрации [аСКФ] ≥ 90 мл/мин), 8 участников с легким (аСКФ от 60 до < 90 мл/мин), 6 участников с умеренным (аСКФ от 30 до < 60 мл/мин) и 7 пациентов с тяжелым нарушением функции почек (аСКФ от 15 до < 30 мл/мин), а также 3 пациента с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) (аСКФ < 15 мл/мин) при разовой дозе рибоциклиба 400 мг.

AUC_{inf} увеличилась в 1,6, 1,9 и 2,7 раза, а C_{max} — в 1,8, 1,8 и 2,3 раза у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку в исследования эффективности и безопасности рибоциклиба было включено больше пациентов с легким нарушением функции почек (см. раздел 5.1), данные пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек, участвовавших в исследовании почечной недостаточности, также сравнивали с объединенными данными пациентов с нормальной функцией почек и легким нарушением функции почек. По сравнению с объединенными данными пациентов с нормальной функцией почек и легким нарушением функции почек у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек AUC_{inf} увеличилась в 1,6 и 2,2 раза, а C_{max} — в 1,5 и 1,9 раза соответственно. Кратность различий для участников с ТПН не рассчитывалась из-за небольшого числа таких участников, но результаты указывают на аналогичное или несколько большее увеличение экспозции рибоциклоба по сравнению с испытуемыми с тяжелой почечной недостаточностью.

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику рибоциклиба также оценивали у онкологических пациентов, включенных в исследования эффективности и безопасности, в которых пациенты получали начальную дозу 600 мг (см. раздел 5.1). По результатам анализа фармакокинетических данных исследований по подгруппам у онкологических пациентов после получения 600 мг рибоциклиба перорально в виде однократной дозы или повторных доз AUC_{inf} и C_{max} рибоциклиба у пациентов с легким (n = 57) или умеренным (n = 14) нарушением функции почек оказались сопоставимы с AUC_{inf} и C_{max} у пациентов с нормальной функцией почек (n = 86), что свидетельствует об отсутствии клинически значимого влияния легкого или умеренного нарушения функции почек на экспозицию рибоциклиба.

Нарушение функции печени
По данным фармакокинетического исследования у пациентов с нарушением функции печени, легкое нарушение функции печени не влияет на экспозицию рибоциклиба (см. раздел 4.2). Средняя экспозиция рибоциклиба увеличивалась менее чем в 2 раза у пациентов с умеренным (среднее геометрическое отношение [СГО]: 1,50 для C_{max}; 1,32 для AUC_{inf}) и тяжелым (СГО: 1,34 для C_{max}; 1,29 для AUC_{inf}) нарушением функции печени. По данным анализа популяционной фармакокинетики, который включал 160 пациентов с раком молочной железы с нормальной функцией печени и 47 пациентов с легким нарушением функции печени, легкие нарушения функции печени не влияли на экспозицию рибоциклиба, что подтверждают данные специально предпринятых исследований при нарушениях функции печени (см. раздел 4.2).
Влияние возраста, массы тела, пола и расы
Анализ популяционной фармакокинетики показал, что возраст, масса тела или половая принадлежность не оказывали существенного влияния на системную экспозицию рибоциклиба, при котором могла бы потребоваться коррекция дозы. Данные по влиянию расовой принадлежности на фармакокинетику слишком ограничены для того, чтобы делать выводы.
Данные по взаимодействию in vitro
Воздействие рибоциклиба на ферменты цитохрома P450
In vitro рибоциклиб в клинически значимых концентрациях является обратимым ингибитором CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4/5 и ингибитором CYP3A4/5, активность которого изменяется во времени. Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб в клинически значимых концентрациях не обладает способностью ингибировать активность CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Рибоциклиб не обладает способностью к зависимому от времени ингибированию CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6.
Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб не обладает способностью индуцировать активность УДФ-глюкуронилтрансфераз или ферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 через прегнан-X-рецептор. Так, маловероятно, что Кискали может повлиять на субстраты данных ферментов. Представлено недостаточное количество данных *in vitro* для того, чтобы исключить потенциальное воздействие рибоциклиба на его способность индуцировать активность CYP2B6 через CAR.
Воздействие транспортеров на рибоциклиб
Рибоциклиб — это субстрат P-гликопротеина, но, по данным исследования баланса масс, ингибирование P-гликопоротеина или BCRP маловероятно влияет на экспозицию рибоциклиба в терапевтических дозах. Рибоциклиб не является субстратом для транспортеров печеночного захвата OATP1B1, OATP1B3 или OCT-1 *in vitro.*
Воздействие рибоциклиба на транспортеры
Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб обладает потенциалом ингибирования активности лекарственных транспортеров P-гликопротеина, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. В клинически значимых концентрациях рибоциклиб не ингибирует OAT1, OAT3 или MRP2 *in vitro*.

5.3 Данные доклинической безопасности
Фармакологическая безопасность
В исследованиях *in vivo* по безопасности сердечно-сосудистой системы у собак показано, что пролонгирование интервала QTc связано с дозой и концентрацией при экспозиции, которую можно ожидать у пациентов после приема в рекомендуемой дозе 600 мг. Кроме того, наряду с этим при повышении экспозиции (приблизительно в 5 раз выше предполагаемой клинической C_{max}) имеется риск развития экстрасистолии.
Токсичность при повторных дозах
При изучении токсичности при повторных дозах (схема лечения: 3 недели применения

препарата/1 неделя без применения препарата) у крыс продолжительностью 27 недель и собак продолжительностью 39 недель, обнаружено, что основной мишенью токсического действия рибоциклиба является гепатобилиарная система (пролиферативные изменения, холестаз, ложнопесчанистые камни желчного пузыря и застой желчи). В исследованиях с повторными дозами показано, что органами-мишенями для фармакологического действия рибоциклиба являются костный мозг (гипоцеллюлярность), лимфатическая система (истощение лимфоидной ткани), слизистая оболочка кишечника (атрофия), кожа (атрофия), кости (уменьшение образования костной ткани), почки (одновременная дегенерация и регенерация клеток канальцевого эпителия) и семенники (атрофия). Кроме наблюдаемых в семенниках атрофических изменений, которые имели тенденцию к транзиторному характеру, все другие изменения были полностью обратимы через 4 недели периода без применения препарата. Экспозиция рибоциклиба у животных в токсикологических исследованиях была обычно менее выраженной или такой же, как у пациентов, получающих многократные дозы 600 мг в сутки (на основании AUC).

Токсическое действие на репродуктивную функцию

Не выявлено признаков фетотоксичности и тератогенности рибоциклиба при его применении в дозах, при которых не обнаружено признаков материнской токсичности у крыс и кроликов. На основании AUC, после воздействия на плод, меньшего или в 1,5 раза большего, чем воздействие на человека при максимальной рекомендуемой дозе, равной 600 мг/сутки, у крыс увеличилась частота постимплантационной гибели плода и снизилась масса тела плода, а на кроликов рибоциклиб оказал тератогенное действие.

У эмбрионов крыс отмечали сниженный вес в совокупности с изменениями в скелете, которые считались преходящими и/или связанными с более низкой массой эмбриона. У кроликов выявили нежелательные эффекты для эмбриона, на что указывали повышенная частота аномалий (пороки развития внешних частей тела, пороки внутренних органов и скелета) и масса эмбриона (низкая масса эмбриона). Аномалии развития включали также доли легких уменьшенного/малого размера, наличие дополнительного сосуда на дуге аорты, грыжу диафрагмы, отсутствие дополнительной доли или (частично) сросшиеся доли легкого (30 и 60 мг/кг), дополнительное/рудиментарное тринадцатое ребро, деформация подъязычной кости и меньшее количество фалангов первого пальца. Признаков эмбрио-фетальной смертности не отмечалось.

В рамках исследования фертильности самок крыс рибоциклиб не влиял на репродуктивную функцию, фертильность или раннее эмбриональное развитие в любой дозе до 300 мг/кг/сутки (что, по всей вероятности, по степени воздействия ниже или эквивалентно клиническому воздействию на пациентов при самой высокой рекомендованной дозе, равной 600 мг/сутки, по данным AUC).

Действие рибоциклиба в ходе исследований фертильности самцов не оценивалось. Однако атрофические изменения в семенниках крыс и собак были зарегистрированы в рамках исследований токсичности при степени воздействия ниже или эквивалентной воздействию на человека при приеме самой высокой рекомендованной дозы, равной 600 мг/сутки, по данным AUC. Данные эффекты могут связываться с прямым антипролиферативным воздействием на половые клетки семенника, что приводит к атрофии семенных канальцев.

Рибоциклиб и его метаболиты быстро проникают в молоко крыс. Отмечалась более высокая экспозиция рибоциклиба в молоке, чем в плазме.

Генотоксичность

В исследованиях генотоксичности в бактериальных системах *in vitro* и у млекопитающих *in vitro* и *in vivo* в системах с метаболической активацией и без нее не выявлено никаких данных по генотоксическому потенциалу рибоциклиба.

Канцерогенез
Рибоциклиб оценивали на канцерогенность в рамках двухлетнего исследования на крысах.
Пероральное применение рибоциклиба в течение 2 лет в дозах ≥300 мг/кг/сут у самок крыс привело к увеличению частоты развития эпителиальных опухолей эндометрия и железистой и плоскоклеточной гиперплазии в матке/шейке матки, а в дозе 50 мг/кг/сут у самцов — к увеличению частоты развития фолликулярных опухолей щитовидной железы. Средняя экспозиция в равновесном состоянии (AUC0-24 ч) у самок и самцов крыс, у которых наблюдались опухолевые изменения, была в 1,2 и 1,4 раза выше, чем у пациентов, получавших рекомендуемую дозу 600 мг/сут соответственно. Средняя экспозиция в равновесном состоянии (AUC0-24 ч) у самок и самцов крыс, у которых наблюдались опухолевые изменения, была в 2,2 и 2,5 раза выше, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 400 мг/сут, соответственно.
Дополнительные неопухолевые пролиферативные изменения заключались в увеличении количества очагов изменений в печени (базофильных и светлоклеточных) и гиперплазии интерстициальных клеток яичка (Лейдига) у самцов крыс при дозах ≥ 5 мг/кг/сут и 50 мг/кг/сут соответственно.
Воздействие на матку/шейку матки и на интерстициальные клетки яичка (Лейдига) может быть связано с длительной гипопролактинемией вследствие ингибирования CDK4 функции лактотрофных клеток в гипофизе, что изменяет гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось.
Потенциальные механизмы выявленных патологий щитовидной железы у самцов включают индукцию специфичных для грызунов микросомальных ферментов в печени и/или нарушение регуляции оси гипоталамус-гипофиз-яички-щитовидная железа вследствие действия персистирующей гипопролактинемии.
Любое потенциальное увеличение отношения эстроген/прогестерон у людей за счет этого механизма будет компенсировано ингибирующим действием сопутствующей антиэстрогенной терапии на синтез эстрогена, поскольку у людей Кискали показан в сочетании с препаратами, снижающими уровень эстрогена.
Учитывая важные различия между грызунами и людьми в отношении синтеза и роли пролактина, ожидается, что указанный механизм действия не будет иметь последствий для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная
Кросповидон (тип А)
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный безводный
Оболочка:
Белая основная покрывающая смесь:
Поливиниловый спирт частично гидролизованный
Титана диоксид (Е171)
Тальк
Лецитин соевый (Е 322)
Ксантановая камедь
Черная основная покрывающая смесь:
Поливиниловый спирт частично гидролизованный
Железа оксид черный (Е 172)
Тальк
Лецитин соевый (Е 322)

Ксантановая камедь
Красная основная покрывающая смесь:
Поливиниловый спирт частично гидролизованный
Железа оксид красный (Е 172)
Тальк
Лецитин соевый (Е 322)
Ксантановая камедь

6.2 Несовместимость
Не применимо.

6.3 Срок годности
3 года
Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка
По 21 таблетке помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, ламинированной полихлортрифторэтиленом и фольги алюминиевой или из алюминия, ламинированного с одной стороны полиамидом, с другой стороны поливинилхлоридом и фольги алюминиевой.
По 3 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним
Особые требования отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек
По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Новартис Фарма АГ
Лихтштрассе 35
4056 Базель, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Претензии потребителей направлять по адресу:
Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан
050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95
тел.: +7 (727) 258-24-47
адрес электронной почты: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
РК-ЛС-5№023757

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 июля 2018 г.
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 04 июля 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте http://www.ndda.kz