

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рибоциклиб-АМЕДАРТ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рибоциклиб.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

Для женщин в пре-, перименопаузе, а также у мужчин применение комбинированного режима эндокринной терапии необходимо сочетать с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Рибоциклиб-АМЕДАРТ можно принимать с пищей или натощак (см. раздел 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия). У женщин в пре-, перименопаузе, а также у мужчин, препарат Рибоциклиб-АМЕДАРТ необходимо применять совместно с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в соответствии с местными стандартами клинической практики.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня с

последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней.

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

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

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

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

Пропуск дозы

При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ или при пропуске очередного приема, не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время.

Коррекция дозы

Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ.

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

Таблица 1. Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР

Препарат Рибоциклиб-АМЕДАРТ		
Распространенный или метастатический рак молочной железы	Доза	Количество таблеток
Начальная доза	600 мг/сут	3 таблетки по 200 мг
Первое снижение дозы	400 мг/сут	2 таблетки по 200 мг
Второе снижение дозы	200 мг/сут*	1 таблетка 200 мг

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

В таблицах 2, 3, 4, 5 и 6 представлены рекомендации по временной отмене приема, снижению дозы или полной отмене препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ для коррекции отдельных НЛР. Принимая решение в соответствии с клинической ситуацией, лечащий врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента с учетом оценки соотношения пользы/риска в каждом индивидуальном случае.

Таблица 2. Изменение дозы и применение рибоциклиба при нейтропении

Нейтропения	1 или 2 степень (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) 1000/мм ³ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень (АЧН 500 - <1000/мм ³)	Фебрильная нейтропения 3 степени*	4 степень (АЧН <500/мм ³)
-------------	--	---	-----------------------------------	--

	Коррекция дозы не требуется	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновление приема в той же дозе. При повторном развитии нейтропении степени 3 прервать терапию до восстановления показателя до ≤ 2 степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления показателя нейтропении до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления показателя до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.
	Перед началом лечения препаратом провести общий анализ крови (ОАК). После начала лечения препаратом контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.			
<i>*Нейтропения 3 степени с единственным эпизодом лихорадки $>38,3^{\circ}\text{C}$ или устойчивая температура выше 38°C в течение более часа и/или сопровождающаяся инфекцией Градация согласно CTCAE 4.03 версии. CTCAE - Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций (НР).</i>				

Таблица 3. Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности

Повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем* без увеличения концентрации общего билирубина выше 2 × верхняя граница нормы (ВГН)	1 степень (> ВГН –3 × ВГН)	2 степень (>3 до 5 × ВГН)	3 степень (>5 до 20 × ВГН)	4 степень (>20 × ВГН)
	Коррекция дозы не требуется	Исходно <2 степень: Временная отмена до уменьшения ≤ исходной степени, затем возобновление приема в той же дозе. При повторном развитии токсичности 2 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Исходно – 2 степень: Не прерывать прием препарата.	Временная отмена препарата до уменьшения до ≤ исходной степени, затем возобновление приема в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При повторном развитии токсичности 3 степени, прием следует отменить.	Отмена препарата
Сочетанное повышение активности АСТ и/или АЛТ вместе с увеличением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза	Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3 × ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2 × ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени.			
Перед началом терапии следует оценить функцию печени при помощи функциональных тестов печени (ФТП). После начала лечения препаратом Рибоциклиб-АМЕДАРТ – контроль каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям. Если наблюдаются нарушения ≥2 степени, рекомендуется более частый контроль.				

**Исходный уровень = до начала лечения.*
Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии. СТСАЕ – Общая терминология критериев для оценки нежелательных реакций.

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

Удлинение QTcF*	Распространенный или метастатический рак молочной железы
> 480 мс и ≤ 500 мс	Прервать лечение препаратом Рибоциклиб-АМЕДАРТ и выждать, пока QTcF не уменьшится до <481 мс
	Снизить дозу до следующего более низкого уровня
	Если эпизоды QTcF ≥ 481 мс повторяются, прервать лечение препаратом Рибоциклиб-АМЕДАРТ и выждать, пока QTcF не уменьшится до <481 мс, затем возобновить применение следующей дозы более низкого уровня.
> 500 мс	Прервать лечение препаратом Рибоциклиб-АМЕДАРТ и выждать, пока QTcF не уменьшится до <481 мс, затем возобновить применение следующей дозы более низкого уровня. Если эпизоды QTcF > 500 мс повторяются, прекратить применение препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ.
Если интервал QTcF превышает 500 мс или наблюдается отклонение от исходного уровня более чем на 60 мс в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой тахикардией или признаками/симптомами серьезной аритмии, необходимо окончательно прекратить применение препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ.	
<i>Примечание.</i> Если на фоне приема препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ в дозе 200 мг требуется дальнейшее снижение дозы, применение препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ следует прекратить. Электрокардиограмма (ЭКГ) должна быть оценена до начала лечения у всех пациентов. ЭКГ проводят повторно примерно на 14-й день первого цикла и по клиническим показаниям. В случае удлинения интервала QTcF в любой момент времени во время лечения пациентам с распространенным или метастатическим раком молочной железы рекомендуется более частый контроль ЭКГ.	

*QTcF = интервал QT, скорректированный по формуле Фредерика

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

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

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

Другие	1 или 2 степень	3 степень	4 степень
--------	-----------------	-----------	-----------

проявления токсичности	Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями.	Временно прекратить прием препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ до восстановления до ≤ 1 степени, затем возобновить прием в той же дозе. Если вновь развивается токсичность 3 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Отмена препарата.
*за исключением нейтропении, гепатобилиарной токсичности, удлинения интервала QT и ИЗЛ/пневмонита. Градации степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии			

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

Изменение дозы препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ с сильными ингибиторами CYP3A и рассмотреть альтернативный сопутствующий препарат с меньшим потенциалом ингибирования CYP3A.

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, если необходимо одновременное применение сильного ингибитора CYP3A, дозу рибоциклиба следует снизить до 400 мг один раз в сутки.

При отмене сильного ингибитора изофермента CYP3A, дозу рибоциклиба следует изменить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения сильного ингибитора изофермента CYP3A) до дозы, которая применялась перед началом применения сильного ингибитора изофермента CYP3A.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

На основании исследования нарушения функции почек у здоровых добровольцев и пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не имеющих рака, рекомендуемая начальная доза составляет 200 мг. Применение рибоциклиба не исследовалось у пациентов с раком молочной железы с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 5).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании исследований нарушений функции печени с участием здоровых добровольцев и пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции печени, установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Коррекция дозы необходима у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы и нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по

классификации Чайлд-Пью соответственно). рекомендованная начальная доза составляет 400 мг. Применение рибоциклиба у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось.

Дети

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

Способ применения

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

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

4.3. Противопоказания

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

Беременность (см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении рибоциклиба

Нейтропения

Степень тяжести нейтропении зависит от концентрации рибоциклиба. Врачи должны проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать о любой лихорадке (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получающих рибоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) в клинических исследованиях III фазы, наиболее частой НЛР была нейтропения (75,4%), и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 62,0% пациентов.

Среди пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропении 2, 3 или 4 степени составляла 17 дней. Медиана времени до разрешения нейтропении ≥ 3 степени (до нормализации или уменьшения до <3 степени) составляла 12 дней в группе лечения рибоциклибом в любой исследуемой комбинации. У пациентов, получающих препарат рибоциклиб в клинических исследованиях III фазы, у 1,7% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропении. Перед началом терапии рибоциклибом следует проводить общий анализ крови (ОАК). Необходим контроль ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями.

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

отменить применение рибоциклиба до восстановления показателя, затем возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

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

Гепатобилиарная токсичность

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

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы сообщалось об увеличении активности АЛТ (11,2% против 1,7%) и активности АСТ (7,8% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, применявших рибоциклиб в сочетании с любой исследуемой комбинацией, и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно. Сообщалось о повышении активности АЛТ (2,0% и 0,2%) и АСТ (1,1% и 0,1%) 4-й степени в группах, применявших рибоциклиб совместно с любой комбинацией и плацебо совместно с любой комбинацией, соответственно.

В клинических исследованиях III фазы при терапии рибоциклибом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) увеличение активности АЛТ или активности АСТ 3 или 4 степени наблюдалось в 70,9% (90/127) случаев в течение первых 6 месяцев лечения. В большинстве случаев увеличение активности АЛТ и АСТ наблюдалось без повышения концентрации билирубина. Среди пациентов с увеличением активности АЛТ/АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития этой реакции составляла 92 дня в группе лечения рибоциклибом в любой исследуемой комбинации. Медиана времени до разрешения этой реакции (до нормализации или ≤ 2 степени) составляла 21 день в группе лечения рибоциклибом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- аГнРГ). Одновременное повышение активности АЛТ или активности АСТ более чем в три раза выше ВГН и концентрации общего билирубина более чем в два раза выше ВГН, с нормальной концентрацией щелочной фосфатазы и при отсутствии холестаза наблюдалось у 6 пациентов (1,2%) пациентов (4 пациента в постменопаузе при приеме комбинации рибоциклиб с ингибиторами ароматазы и 2 пациента в постменопаузе при приеме комбинации рибоциклиб с фулвестрантом; у всех пациентов происходила нормализация показателей в течение 154 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата). При приеме рибоциклиба в сочетании с ингибиторами ароматазы/фулвестрантом+аГнРГ у женщин в пременопаузе подобных случаев не наблюдалось.

ФТП следует проводить до начала терапии рибоциклибом у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы. Контроль ФТП проводят каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, и затем в соответствии с клиническими показаниями.

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

Для пациентов с увеличением активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) без повышения концентрации общего билирубина (ОБ) более $2 \times \text{ВГН}$ представлены следующие изменения дозы и указания по применению:

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

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

- У пациентов при концентрации общего билирубина $> 2 \times \text{ВГН}$ на фоне активности АЛТ и/или АСТ $> 3 \times \text{ВГН}$, независимо от исходной степени токсичности, рибоциклиб следует отменить.

Удлинение интервала QT

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

- Удлинение интервала QT.
- Неконтролируемые или серьезные заболевания сердца, включая недавний инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию и брадиаритмию.
- Нарушения электролитного обмена.

Следует избегать применения рибоциклиба в комбинации с препаратами, которые известны своей способностью удлинять интервал QTc, и/или сильными ингибиторами CYP3A, поскольку это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Согласно результатам исследования MONALEESA-7 (E2301), рибоциклиб не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном.

В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию рибоциклибом в дозе 600 мг в сочетании с любой исследуемой комбинацией показал, что у 15 пациентов (1,4%) значение QTcF после исходного уровня составляло > 500 мс, у 61 пациента (5,8%) отмечалось увеличение интервала QTcF > 60 мс от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось.

При приеме комбинации рибоциклиб с ингибиторами ароматазы/тамоксифеном и ГнРГ у пациентов в пременопаузе наблюдаемое среднее увеличение QTcF от базовой линии было приблизительно на 10 мс выше в подгруппе плацебо в сочетании с тамоксифеном по сравнению с подгруппой плацебо в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. Таким образом, тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может

вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16,1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7,3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы.

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

Следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфатов и магния) в сыворотке крови у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы до начала лечения, в начале первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. Перед началом и в течение терапии рибоциклибом необходимо провести коррекцию любых изменений содержания электролитов.

При выявлении удлинения интервала QT может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена рибоциклиба у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы.

При удлинении на ЭКГ QTcF >480 мс и ≤ 500 мс:

- лечение рибоциклибом следует отменить;
- если интервал QTcF уменьшается до <481 мс, следует возобновить применение рибоциклиба в дозе, уменьшенной до следующего уровня, если начальная доза составляла 600 мг (у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы);
- если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мс, то применение рибоциклиба следует прервать до длины QTcF <481 мс, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

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

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

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

Тяжелые кожные реакции

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

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит

Отмечены случаи развития ИЗЛ/пневмонита на фоне применения ингибиторов циклин-зависимых киназ CDK4/6, включая сообщения о случаях со смертельным исходом.

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы случаи развития ИЗЛ (у 0,3% пациентов с любой степенью тяжести, включая 0,1% пациентов с 3-ей степенью) были зарегистрированы в группе рибоциклиба, без случаев развития в группе плацебо. Пневмонит (любой степени,

0,6% по сравнению с 0,4%) был зарегистрирован в группах, применявших рибоциклиб и плацебо, соответственно, с отсутствием явлений 3/4-й степени в какой-либо группе лечения. При применении рибоциклиба в пострегистрационном периоде наблюдались дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

Исходя из тяжести ИЗЛ/пневмонита, пациентам может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или постоянное прекращение приема рибоциклиба (см. раздел 4.2).

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболизм рибоциклиба осуществляется преимущественно посредством изофермента CYP3A. *In vivo* рибоциклиб представляет собой обратимый и зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A. Поэтому лекарственные препараты, которые влияют на ферментативную активность изофермента CYP3A, способны изменять фармакокинетику рибоциклиба.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

При одновременном применении сильного ингибитора изофермента CYP3A4 ритонавира и рибоциклиба отмечалось увеличение экспозиции рибоциклиба в однократной дозе 400 мг у здоровых добровольцев в 3,21 раза. Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (РВРК), при одновременном применении ритонавира (100 мг два раза в сутки) показало, что равновесные C_{max} и AUC_{0-24ч} рибоциклиба (400 мг один раз в сутки) увеличиваются в 1,29 и 1,47 раза, соответственно, у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы. Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных лекарственных средств с менее выраженной способностью ингибировать изофермент CYP3A, необходимо также контролировать НЛР у пациентов.

При невозможности избежать одновременного приема рибоциклиба с сильным ингибитором изофермента CYP3A у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получающих рибоциклиб в дозе 600 мг, следует снизить дозу рибоциклиба до 400 мг. Клинические данные по коррекции этой дозы отсутствуют.

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы при отмене сильного ингибитора прием рибоциклиба следует возобновить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения сильного ингибитора изофермента CYP3A) в дозе, применяемой до начала приема сильного ингибитора изофермента CYP3A. Рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов из-за межиндивидуальной вариабельности, поэтому рекомендуется тщательный контроль НР. При проявлениях,

связанных с токсичностью рибоциклиба, дозу следует изменить, или временно отменить лечение до разрешения признаков токсичности препарата.

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

Лекарственные средства, которые могут понижать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

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

Влияние умеренного индуктора CYP3A4 на воздействие рибоциклиба не изучалось.

РВРК показала, что умеренный индуктор CYP3A (эфавиренз) может снижать C_{max} и AUC рибоциклиба в равновесном состоянии на 48% и 68%, соответственно, у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы при дозе рибоциклиба 600 мг. Совместное применение умеренных индукторов CYP3A4 может привести к снижению воздействия и, следовательно, к риску снижения эффективности, особенно у пациентов, принимающих рибоциклиб в дозе 400 или 200 мг один раз в сутки.

Лекарственные средства, концентрацию в плазме крови которых может изменять рибоциклиб

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

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

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб в клинически значимых концентрациях обладает низким потенциалом ингибирования активности лекарственных переносчиков Р-гликопротеина, OAT1/3, OATP1B1/B3, MATE2K и OCT1. В клинических концентрациях рибоциклиб способен ингибировать белок резистентности рака молочной железы (BCRP), OCT2, MATE1 и человеческий BSEP.

Пищевые взаимодействия

Рибоциклиб можно принимать с пищей или натощак.

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

Лекарственные средства, влияющие на pH желудочного сока

Рибоциклиб характеризуется высокой растворимостью при pH 4,5 или ниже и в биологической среде (при pH 5,0 и 6,5). Одновременное применение препарата Рибоциклиб-АМЕДАРТ с лекарственными средствами, повышающими pH желудка, не оценивалось в клинических исследованиях; однако ни при популяционном фармакокинетическом анализе, ни при моделировании с использованием РВРК-моделей нарушения всасывания рибоциклиба не наблюдалось.

Прогнозируемое лекарственное взаимодействие

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

Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT, такими как антиаритмические средства. Следует избегать одновременного применения следующих антиаритмических препаратов (включая, но не ограничиваясь): амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (включая, но не ограничиваясь): хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый. Не рекомендуется применять рибоциклиб в сочетании с тамоксифеном (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом

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

Беременность

Применение при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

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

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Медиана продолжительности терапии рибоциклиба в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы составляла 19,2 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных реакций, независимо от причины их возникновения, имело место у 39,5% пациентов, получавших рибоциклиб независимо от типа препарата(ов) в комбинации, и у 4,3% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НР, сообщалось у 8,7% пациентов, получавших рибоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 3,1% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НР, которые привели к досрочному прекращению лечения рибоциклиба в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (4,5%), повышение активности АСТ (2,5%) и рвота (1,1%).

В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 22 случаях (2,1%) у пациентов, получавших лечение рибоциклибом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 летальных исхода при лечении рибоциклибом в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (у пациента с гипокалиемией III степени и удлинением интервала QT II степени, которое в тот же день регрессировало до I степени, об обоих симптомах сообщалось в 10-тидневный период перед смертью пациента). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией.

Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение рибоциклибом, превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были нейтропения, инфекции, тошнота, утомляемость, диарея, лейкопения, рвота, головная боль, запор, алоpecia, кашель, кожная сыпь, боль в спине, анемия и отклонения от нормы показателей функциональных тестов печени.

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

НР в клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы (Таблицы 7-8) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой частотной категории НР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица 7 Нежелательные лекарственные реакции основанные на объединенном наборе данных клинических исследований III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы.

НР	Категория частоты Все степени
Инфекции и инвазии	
Инфекции ¹	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	Очень часто
Лейкопения	Очень часто
Анемия	Очень часто
Лимфопения	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Гипокальциемия	Часто
Гипокалиемия	Часто
Гипофосфатемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто
Системное головокружение	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Слезотечение	Часто
Сухость глаз	Часто
Нарушения со стороны сердца	
Обморок	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	Очень часто

Кашель	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Рвота	Очень часто
Запор	Очень часто
Стоматит	Очень часто
Боли в животе ²	Очень часто
Дисгевзия	Очень часто
Диспепсия	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность ³	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алоpecia	Очень часто
Сыпь ⁴	Очень часто
Зуд	Очень часто
Эритема	Часто
Сухость кожи	Часто
Витилиго	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Боль в спине	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Утомляемость	Очень часто
Периферические отеки	Очень часто
Астения	Очень часто
Повышение температуры тела	Очень часто
Сухость во рту	Часто
Боль в ротоглотке	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонения ФТП ⁵	Очень часто
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто
Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто
¹ Инфекции: инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%). ² Боль в животе: боль в животе, боль в верхней части живота. ³ Гепатотоксичность: цитоллиз печени, поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай). ⁴ Сыпь: сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁵ Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.	

Клинически значимые отклонения от нормы стандартных лабораторных показателей общего или биохимического анализа крови в наборе данных 3 объединенных исследований III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы представлены в таблице 8.

Таблица 8. Отклонения от нормы лабораторных показателей, основанные на объединенном наборе данных клинических исследований III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы.

Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований	Категория частоты Все степени
Показатели общего анализа крови	
Снижение числа лейкоцитов	Очень часто

Снижение числа нейтрофилов	Очень часто
Снижение уровня гемоглобина	Очень часто
Снижение числа лимфоцитов	Очень часто
Снижение числа тромбоцитов	Очень часто
Биохимические показатели	
Повышение активности АСТ	Очень часто
Повышение активности гамма-ГТ ¹	Очень часто
Повышение активности АЛТ	Очень часто
Повышение уровня креатинина	Очень часто
Снижение уровня глюкозы в сыворотке крови	Очень часто
Снижение уровня фосфора	Очень часто
Снижение уровня альбумина	Очень часто
Снижение уровня калия	Очень часто
Повышение уровня билирубина	Часто

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

Пострегистрационные исследования

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

Таблица 9. НР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота неизвестна)

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Степень тяжести нейтропении зависит от концентрации рибоциклиба в крови.

В исследованиях III фазы нейтропения была наиболее часто репортируемым отклонением по данным лабораторных исследований у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8%).

В зависимости от степени тяжести нейтропении, контроль осуществлялся с помощью мониторинга лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости незамедлительно сообщать о любой лихорадке.

Гепатобилиарная токсичность

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группе, получавшей лечение рибоциклибом в сочетании с любой исследуемой комбинацией по сравнению с группой, получавшей плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией (27,3% против 19,6% соответственно), при этом о НР 3/4 степени чаще сообщалось у пациентов, получавших лечение рибоциклибом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) (13,2% против 6,1% соответственно). О временной отмене приема и/или коррекции дозы в связи с гепатобилиарной токсичностью сообщалось у 12,3% пациентов, получавших лечение рибоциклибом в сочетании с любой исследуемой комбинацией, главным образом, из-за повышения

активности АЛТ (7,9%) и/или повышения активности АСТ (7,3%). Досрочное прекращение лечения в группе пациентов, получавших лечение рибоциклибом вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации, обусловленное нарушениями ФТП, гепатотоксичностью отмечалось в 2,4% случаев по сравнению с 0,3% случаев в группе плацебо вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации.

Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы у 9,3% пациентов из группы, получавших лечение рибоциклибом и у 3,5% пациентов из группы, получавших плацебо наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в т.ч. удлиненный интервал QT на ЭКГ, синкопе). Сообщалось о временной отмене приема в сочетании с коррекцией дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморока) у 2,9% пациентов, получавших лечение рибоциклибом.

Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 55 пациентов (5,2%) и 12 пациентов (1,5%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мс после начала терапии в группе, получавшей лечение рибоциклибом и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мс, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Сообщения о случаях передозировки рибоциклибом у человека ограничены.

В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

КОД АТХ: L01EF02.

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

In vitro рибоциклиб подавлял фосфорилирование белка Rb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1, снижению пролиферации и старению клеток в моделях рака молочной железы. *In vivo* монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, коррелируя с ингибированием фосфорилирования белка Rb. В исследованиях *in vivo* с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом положительного по рецепторам эстрогена рака молочной железы комбинация рибоциклиба и ингибиторов ароматазы (например, летрозол) приводила к более выраженному ингибированию опухолевого роста по сравнению с каждым препаратом в отдельности. При применении у пациентов рибоциклиб также может быть иммуномодулятором, снижающим количество регуляторных Т-лимфоцитов и относительный уровень CD3+ Т-лимфоцитов. После прекращения применения препарата возобновление опухолевого роста отмечалось через 33 дня. Кроме того, оценивалась противоопухолевая активность комбинации рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом в исследованиях *in vivo* у иммунодефицитных мышей, несущих ксенотрансплантаты эстроген-обогащенного рака молочной железы ZR751. Комбинация рибоциклиба и фулвестранта приводила к полному ингибированию опухолевого роста.

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

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

Электрофизиология сердца

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

У пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы после приема рибоциклиба в рекомендуемой дозе 600 мг в комбинации с ингибиторами

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

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

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

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

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

Первичный анализ

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

Результаты оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших рибоциклиб совместно с летрозолом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо совместно с летрозолом, в популяции полного анализа (отношение рисков 0,556, 95% ДИ: 0,429, 0,720, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение p 0,00000329) с клинически значимым терапевтическим эффектом.

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

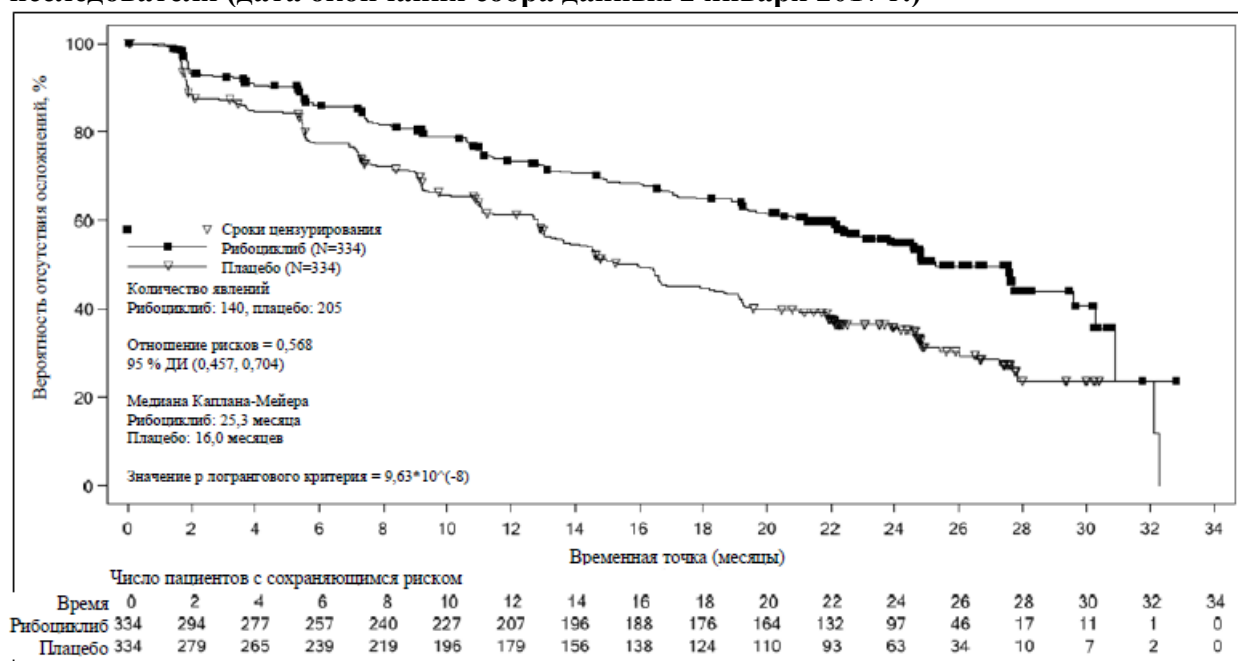
Более подробное обновление данных по эффективности (по состоянию на 2 января 2017 г.) представлено в таблицах 10 и 11.

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

Таблица 10 MONALEESA-2 - Результаты оценки эффективности (ВБП), основанные на рентгенологической оценке исследователя (дата окончания сбора данных 2 января 2017 г.)

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

Рисунок 1 MONALEESA-2 - График Каплана-Мейера для ВБП, основанный на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 2 января 2017 г.)



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

Обновленные результаты по общему ответу и частоте клинической пользы приведены в таблице 11.

Таблица 11 MONALEESA-2 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКП), основанные на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 2 января 2017 г.)

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

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

Итоговый анализ ОВ

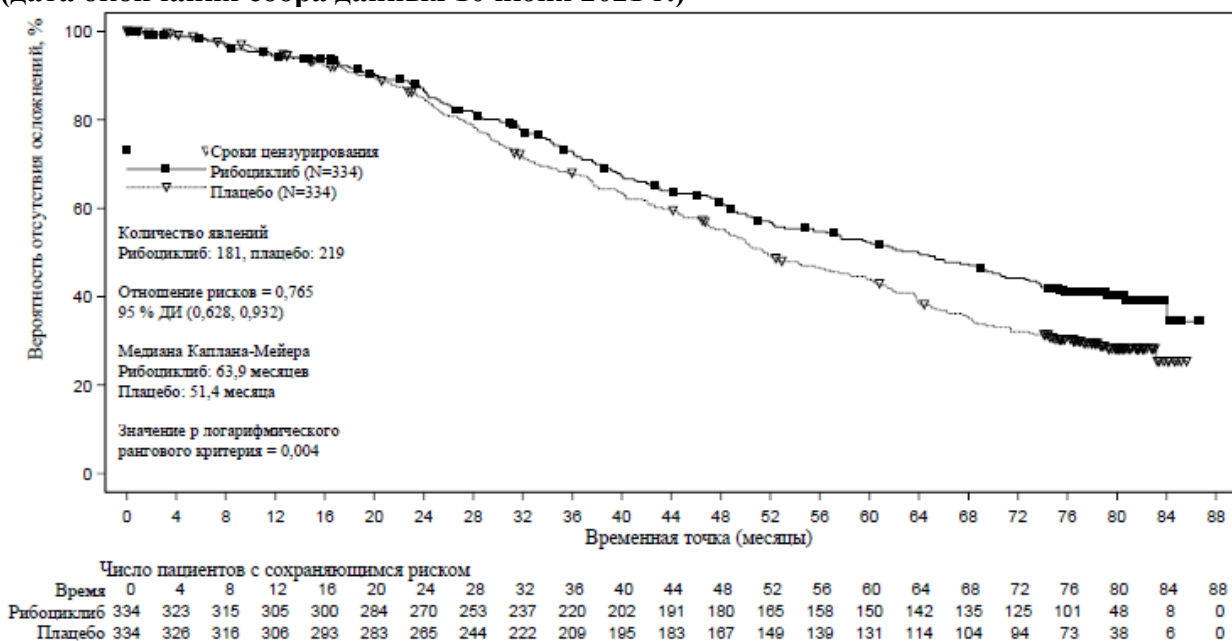
Результаты этого итогового анализа ОВ для всей исследуемой популяции представлены в таблице 12 и на рисунке 2,

Таблица 12. MONALEESA-2 - Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.)

Общая выживаемость, общая исследуемая популяция	Рибоциклиб + летрозол N=334	Плацебо + летрозол N=334
Число явлений – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ)	63,9 (52,4, 71,0)	51,4 (47,2, 59,7)
Отношение рисков ^a (95% ДИ)	0,765 (0,628, 0,932)	
Значение p ^b	0,004	
Частота отсутствия событий ОВ, (%) (95% ДИ)		
24 месяца	86,6 (82,3, 89,9)	85,0 (80,5, 88,4)
60 месяцев	52,3 (46,5, 57,7)	43,9 (38,3, 49,4)
72 месяца	44,2 (38,5, 49,8)	32,0 (26,8, 37,3)

ДИ — доверительный интервал
^a Отношение рисков получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса
^b Значение p получено из одностороннего логрангового критерия ($p < 0,0219$, что свидетельствует о более высокой эффективности). Стратификация проводится по статусу метастазирования в легкие и/или печень в соответствии с интерактивной технологией рандомизации (IRT).

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



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

Одностороннее значение p получено из стратифицированного логрангового критерия.

Исследование CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Рибосиклиб оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы при лечении женщин в пре- и перименопаузе с положительным по гормональному рецептору, HER2- отрицательным распространенным раком молочной железы в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) или тамоксифеном + гозерелином по сравнению с плацебо в комбинации с НСИА или тамоксифеном + гозерелином. Пациенты в исследовании MONALEESA-7 ранее не получали эндокринной терапии при распространенном раке молочной железы.

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

Пациенты, включенные в это исследование, имели медиану возраста 44 года (диапазон от 25 до 58 лет), 27,7% пациентов были моложе 40 лет. Большинство включенных пациентов

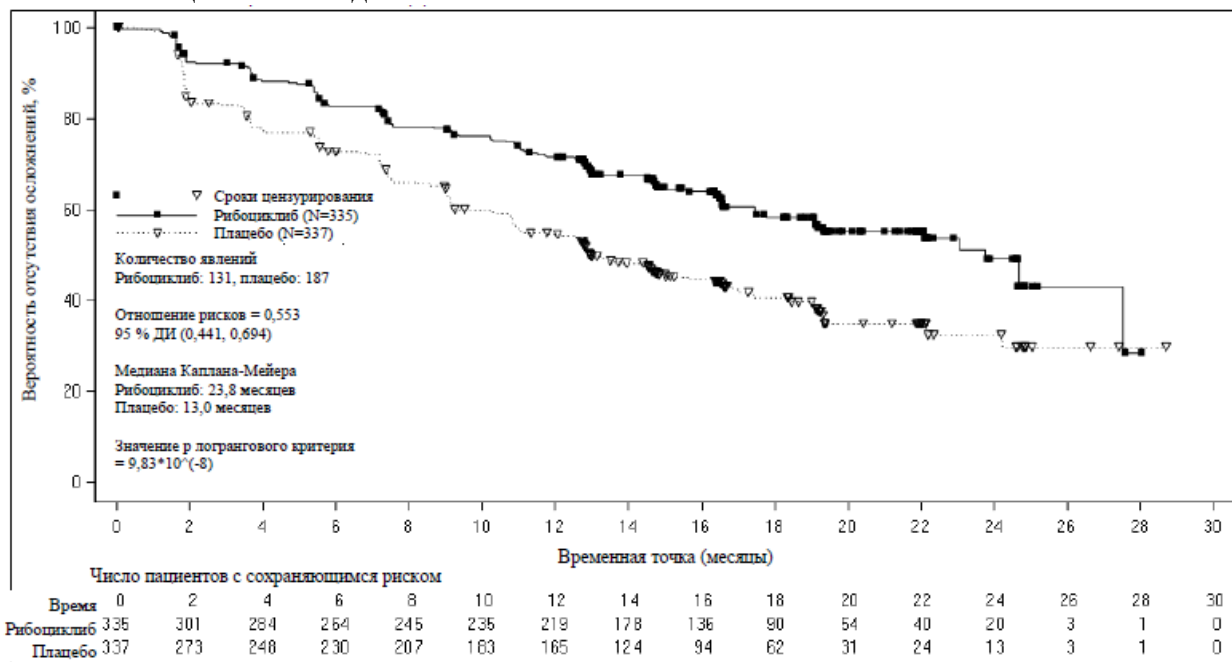
были европеоидной расы (57,7%), монголоидной расы (29,5%) или негроидной расы (2,8%), и почти у всех пациентов (99,0%) исходный общесоматический статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. До включения в исследование из этих 672 пациентов 14% пациентов ранее получали химиотерапию по поводу метастатического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

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

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

Распределение ВБП показано на кривой Каплана-Мейера для ВБП на рисунке 3.

Рисунок 3 MONALEESA-7 - График Каплана-Мейера для ВБП в общей популяции на основании оценки исследователя



Результаты оценки ВБП, основанные на заслепленной независимой центральной рентгенологической оценке случайно выбранной подгруппы примерно из 40% рандомизированных пациентов, подтверждали результаты первичной оценки

эффективности, основанные на оценке исследователя (отношение рисков 0,427; 95% ДИ: 0,288, 0,633).

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

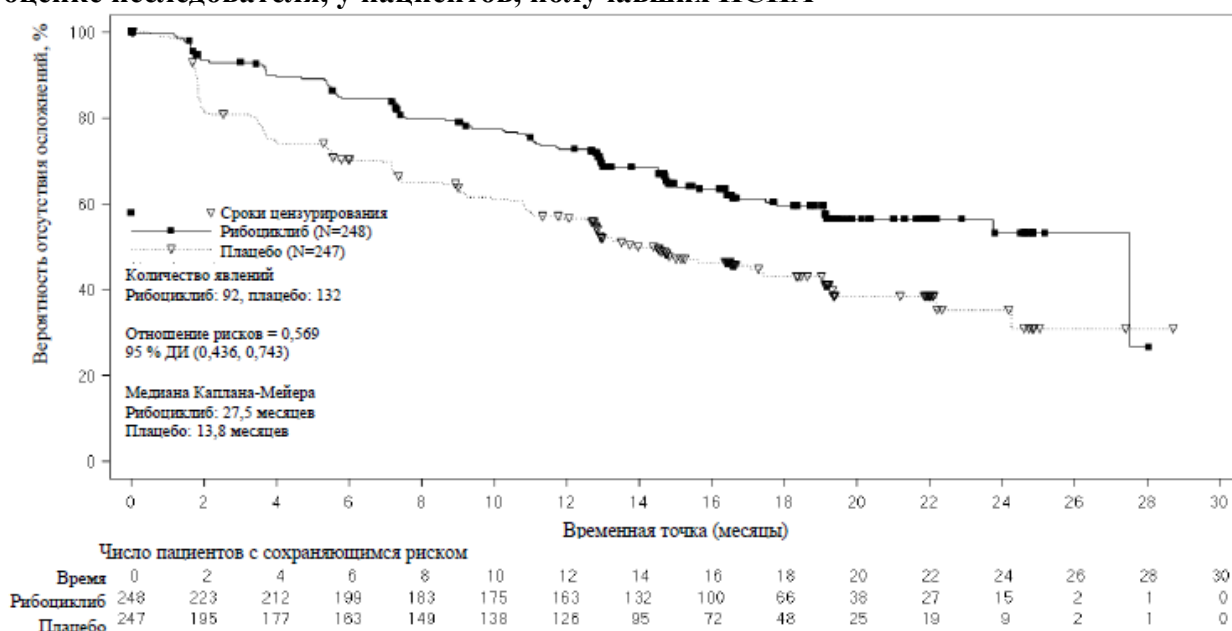
Частота общего ответа (ЧОО) по оценке исследователя по критериям RECIST версии 1.1 в группе рибоциклиба была выше (40,9%; 95% ДИ: 35,6, 46,2) по сравнению с группой плацебо (29,7%; 95% ДИ: 24,8, 34,6, $p=0,00098$). Наблюдаемая частота клинической пользы (ЧКП) в группе рибоциклиба была выше (79,1%; 95%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

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

Таблица 13. MONALEESA-7 - Результаты оценки эффективности (ВБП) у пациентов, получавших НСИА

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

Рисунок 4. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для ВБП, основанный на оценке исследователя, у пациентов, получавших НСИА



Результаты оценки эффективности по частоте общего ответа (ЧОО) и частоте клинической пользы (ЧКП) по оценке исследователя по критериям RECIST версии 1.1 представлены в таблице 14.

Таблица 14. MONALEESA-7 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКП), основанные на оценке исследователя, у пациентов, получавших НСИА

Анализ	Рибоциклиб + НСИА + гозерелин (%, 95% ДИ)	Плацебо + НСИА + гозерелин (%, 95% ДИ)
Популяция полного анализа	N=248	N=247
Частота общего ответа (ЧОО) ^a	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
Частота клинической пользы (ЧКП) ^b	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания	n=192	n=199
Частота общего ответа ^a	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
Частота клинической пользы ^b	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)
^a ЧОО: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом		
^b ЧКП: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом + (стабильное заболевание или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания ≥ 24 недель)		

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

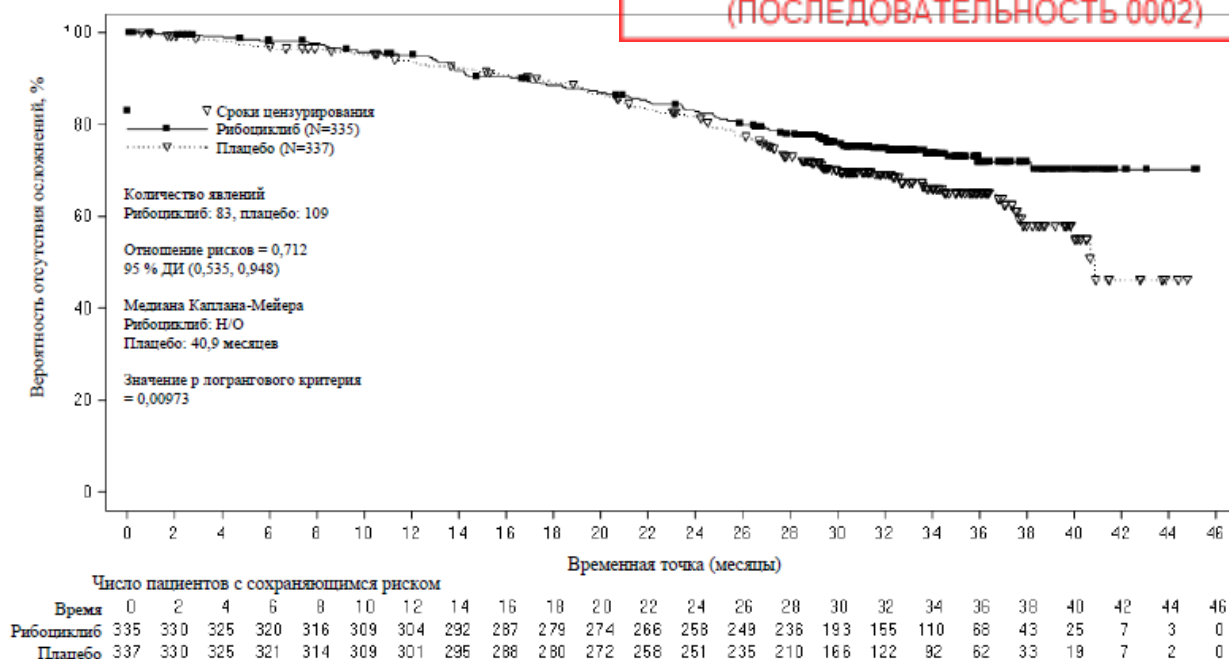
Более подробное обновление данных об общей выживаемости (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.) представлено в таблице 15 и на рисунках 5 и 6.

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

Таблица 15. MONALEESA-7 – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)

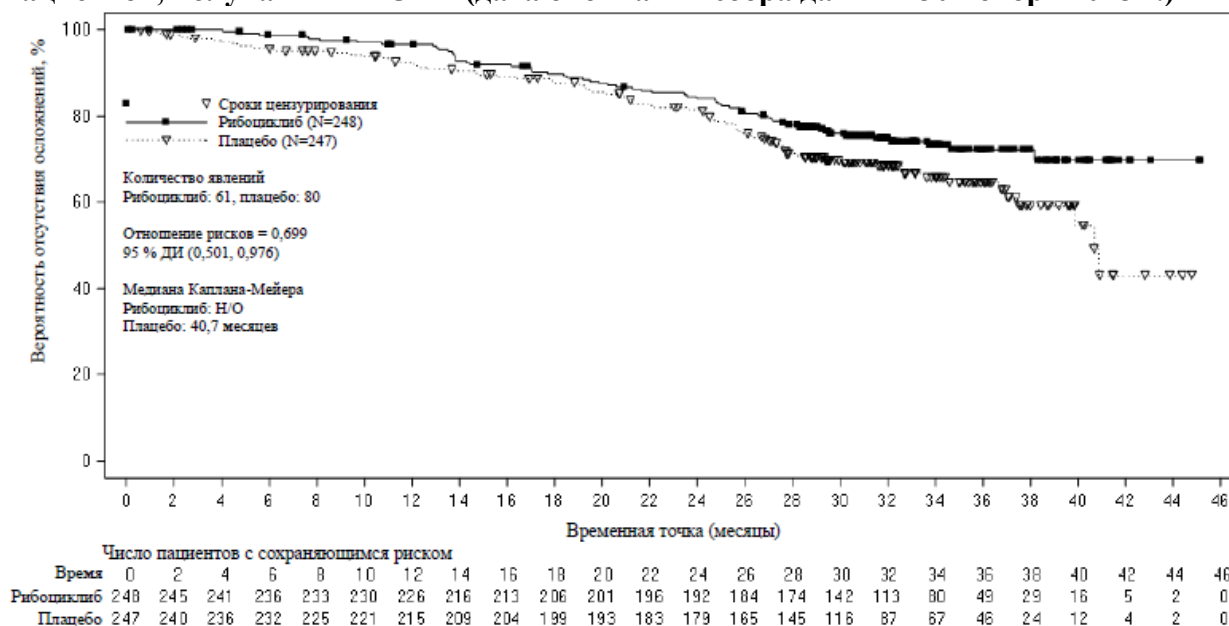
	Обновленный анализ	
Общая выживаемость, общая исследуемая популяция	Рибоциклиб 600 мг N=335	Плацебо, N = 337
Число явлений – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Медиана ОВ [месяцы] (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	40,9 (37,8, Н/О)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,712 (0,535, 0,948)	
Значение р ^а	0,00973	
Общая выживаемость,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

Рисунок 5. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для итогового анализа ОВ (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)



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

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



Отношение рисков основано на нестратифицированной модели Кокса.

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

Исследование CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

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

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

Первичный анализ

Исследование достигло первичной конечной точки при первичном анализе, проведенном после достижения 361 события выживаемости без прогрессирования (ВБП) согласно оценке исследователя и при использовании критериев RECIST в. 1.1 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты, дата окончания сбора данных 3 ноября 2017 г.). Медиана периода последующего наблюдения на момент первичного анализа ВБП составила 20,4 месяца.

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

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

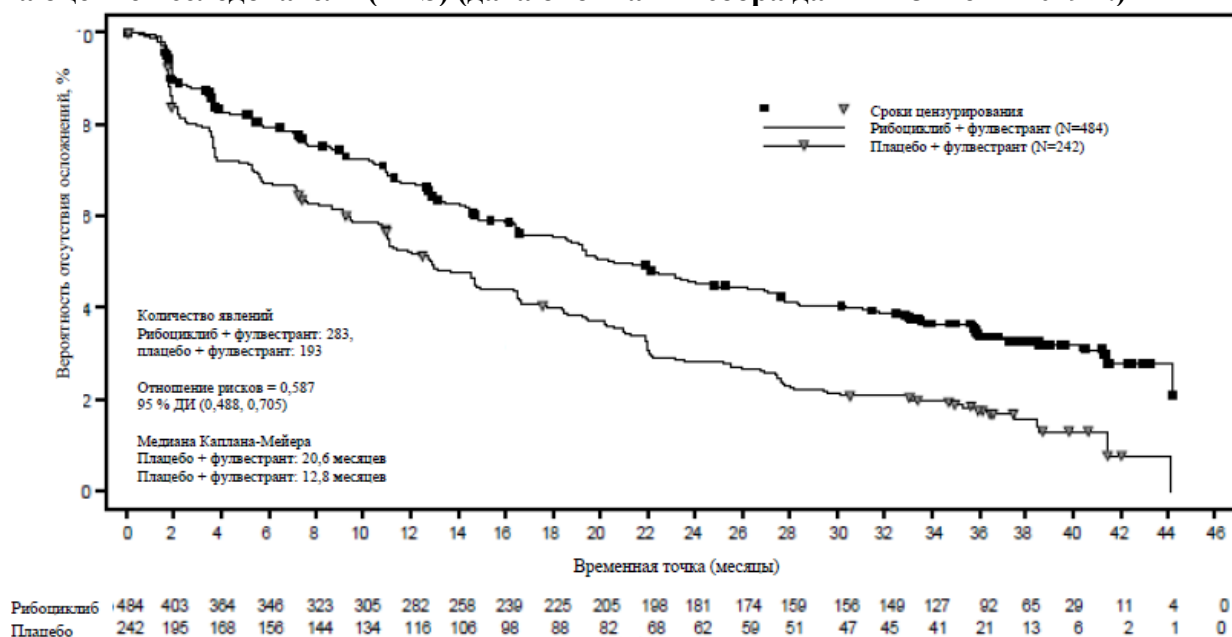
Описательное обновление данных по ВБП было выполнено во время второго промежуточного анализа ОВ, и обновленные результаты ВБП в общей популяции и подгруппах, основанные на предшествующей эндокринной терапии, приведены в таблице 16, кривая Каплана-Мейера - на рисунке 7.

Таблица 16. MONALEESA-3 (F2301) - Обновленные результаты оценки ВБП согласно оценке исследователя (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)

	Рибоциклиб + фулвестрант N=484	Плацебо + фулвестрант N=242
Выживаемость без прогрессирования. Общая исследуемая популяция		
Число явлений n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Медиана ВБП [месяцы] (95% ДИ)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)

Отношение рисков (95% ДИ)	0,587 (0,488, 0,705)	
Подгруппа, получающая первую линию терапии ^a	Рибоциклиб + фулвестрант n=237	Плацебо + фулвестрант n=128
Число явлений n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Медиана ВБП [месяцы] (95% ДИ)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,546 (0,415, 0,718)	
Подгруппа, получающая вторую линию терапии или подгруппа с ранним рецидивом ^b	Рибоциклиб + фулвестрант n=237	Плацебо + фулвестрант n=109
Число явлений n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Медиана ВБП [месяцы] (95% ДИ)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,571 (0,443, 0,737)	
ДИ — доверительный интервал		
^a Пациенты с раком молочной железы <i>de novo</i> без предшествующей эндокринной терапии и пациенты, у которых произошел рецидив через 12 месяцев после завершения (нео)адъювантной эндокринной терапии.		
^b Пациенты, у которых рецидив заболевания произошел во время адъювантной терапии или в течение 12 месяцев после завершения (нео)адъювантной эндокринной терапии, и пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование после одной линии эндокринной терапии по поводу прогрессирующего заболевания.		

Рисунок 7 MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ВБП, основанный на оценке исследователя (FAS) (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)



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

Таблица 17 MONALEESA-3 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКП), основанные на оценке исследователя (дата окончания сбора данных 3 ноября 2017 г.)

Анализ	Рибоциклиб + фулвестрант (%, 95% ДИ)	Плацебо + фулвестрант (%, 95% ДИ)
Популяция полного анализа	N=484	N=242
Частота общего ответа (ЧОО) ^a	32,4 (28,3, 36,6)	21,5 (16,3, 26,7)
Частота клинической пользы (ЧКП) ^b	70,2 (66,2, 74,3)	62,8 (56,7, 68,9)
Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания	n=379	n=181
Частота общего ответа ^a	40,9 (35,9, 45,8)	28,7 (22,1, 35,3)

Частота клинической пользы^b	69,4 (64,8, 74,0)	59,7 (52,5, 66,8)
^a ЧОО: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом		
^b ЧКП: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом + (стабильное заболевание или неполный ответ/отсутствие прогрессирования заболевания ≥ 24 недель)		

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

Анализ ОВ

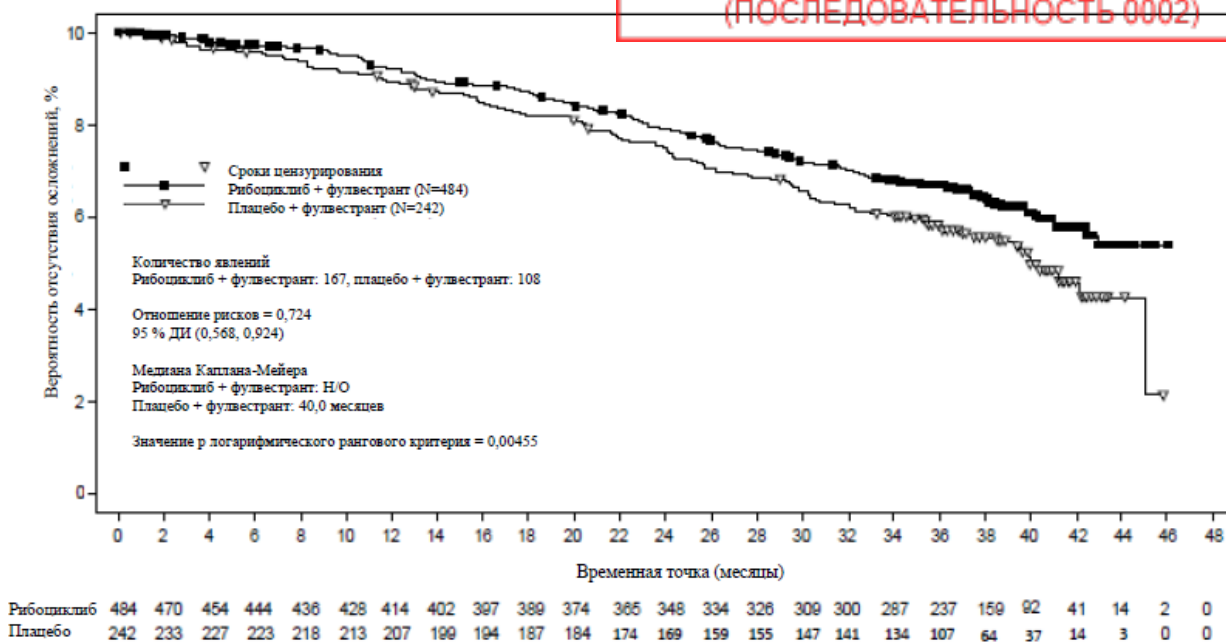
Во втором анализе ОВ исследование достигло вторичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое увеличение ОВ.

Результаты этого итогового анализа ОВ для всей исследуемой популяции и анализа в подгруппах представлены в таблице 18 и на рисунке 8.

Таблица 18. MONALEESA-3 (F2301) – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)

	Рибоциклиб + фулвестрант	Плацебо + фулвестрант
Общая популяция для исследования	N=484	N=242
Число явлений - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Медиана ОВ [месяцы] (95% ДИ)	H/O (H/O, H/O)	40 (37, H/O)
ОР (95% ДИ) ^a	0,724 (0,568, 0,924)	
Значение p ^b	0,00455	
Подгруппа, получающая первую линию терапии	n=237	n=128
Число явлений - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
ОР (95% ДИ) ^c	0,700 (0,479, 1,021)	
Подгруппа, получающая вторую линию терапии или подгруппа с ранним рецидивом	n=237	n=109
Число явлений - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
ОР (95% ДИ) ^c	0,730 (0,530, 1,004)	
H/O = не оценивали		
^a Отношение рисков получено из модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по метастазированию в легкие и/или печень, предшествующей эндокринной терапии.		
^b Одностороннее значение p получено из логрангового критерия, стратифицированного по метастазированию в легкие и/или печень, предшествующей эндокринной терапии согласно IRT. Значение p является односторонним и сравнивается с пороговым значением 0,01129, определенным с помощью альфа-затратной функции Лана-деМетса (О'Брайена- Флеминга) для общего уровня значимости 0,025.		
^c Отношение рисков получено из нестратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.		

Рисунок 8. MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ОВ (популяция полного анализа [FAS]) (дата окончания сбора данных 3 июня 2019 г.)



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

Время до прогрессирования при следующей линии терапии или смерти (ВБП2) у пациентов в группе рибоциклиб было больше по сравнению с пациентами в группе плацебо (ОР: 0,670 [95% ДИ: 0,542, 0,830]) в общей популяции исследования. Медиана ВБП2 составила 39,8 месяца (95% ДИ: 32,5, Н/О) в группе рибоциклиб и 29,4 месяца (95% ДИ: 24,1, 33,1) в группе плацебо.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Исследование CLEE011A2404 (COMPLEEMENT-1)

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

В исследовании приняли участие 3246 пациентов, в том числе 39 пациентов мужского пола, которые получали рибоциклиб 600 мг внутрь один раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим 7-дневным перерывом; и летрозол 2,5 мг внутрь один раз в сутки в течение 28 дней; и гозерелин 3,6 мг в виде подкожного имплантата или лейпролид 7,5 мг в виде внутримышечной инъекции, вводимой в 1-й день каждого 28-дневного цикла. Пациенты получали лечение до тех пор, пока не наступало прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

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

В таблице 19 приведены результаты оценки эффективности у пациентов мужского пола.

Таблица 19 Результаты оценки эффективности COMPLEMENT-1 (A2402) у пациентов мужского пола¹ основаны на оценке исследователя (популяция в соответствии с назначенным лечением)

	Рибоциклиб + летрозол + гозерелин или лейпролид
Частота общего ответа^{*,2}	N = 32
(95% ДИ)	46,9 (29,1, 65,3)
Длительность ответа³	N = 15
Медиана (месяцы, 95% ДИ)	Н/Д (21,3, Н/Д)
Пациенты с ДО ≥ 12 месяцев, n (%)	12 (80,0%)
Частота клинической пользы⁴	
(95% ДИ)	71,9 (53,3, 86,3)
Сокращения: ДИ = доверительный интервал, Н/Д = не достигнуто. * Основано на подтвержденных ответах. ¹ Пациенты с поддающимся измерению заболеванием; у 7 пациентов не было поддающегося измерению заболевания. ² Оценка исследователя. ³ Доля пациентов с полным ответом или частичным ответом ⁴ Доля пациентов с полным ответом + частичным ответом + (стабильное заболевание или неполный ответ/непрогрессирующее заболевание ≥ 24 недель)	

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

После приема внутрь рибоциклиба у пациентов с распространенными солидными опухолями и лимфомами $C_{\max}$ рибоциклиба в плазме крови достигалась через 1-4 часа (время достижения максимальной концентрации, $T_{\max}$). Наблюдалось небольшое сверхпропорциональное увеличение экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) рибоциклиба в изучаемом диапазоне доз (от 50 мг до 1200 мг). После повторного приема 1 раз/сут равновесное состояние обычно достигалось через 8 дней, рибоциклиб аккумулировал со средним геометрическим отношением, составляющим 2,51 (диапазон: от 0,972 до 6,40).

Влияние пищи

По сравнению с приемом натошак, прием внутрь рибоциклиба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в однократной дозе 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира, не оказывает влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба ($C_{\max}$ среднее геометрическое отклонение: 1,00; 90% ДИ: 0,898, 1,11; $AUC_{\inf}$ СГО: 1,06; 90%ДИ: 1,01, 1,12).

Распределение

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

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что у человека рибоциклиб подвергается экстенсивному метаболизму в печени главным образом при участии изофермента CYP3A4. После приема рибоциклиба внутрь в однократной дозе 600 мг [^{14}C] у человека пути первичного метаболизма рибоциклиба включали окисление (деалкилирование, C и/или N-оксигенацию, окисление (-2H)) и их комбинации. Первичные метаболиты рибоциклиба подвергались конъюгации путем N-ацетилирования, сульфатирования, связывания с цистеином, гликозилирования и глюкуронизации. Рибоциклиб был основным фармакологически активным соединением, присутствующим в плазме крови (43,5%). Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилирование) и M1 (вторичная глюкуронизация), на каждое представленное соединение приходилось 9,39%, 8,60% и 7,78% общей радиоактивности и 21,6%, 19,8% и 17,9% экспозиции рибоциклиба соответственно. Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена неизмененным веществом, при этом циркулирующие метаболиты не имели существенного значения.

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

Элиминация

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

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

Линейность/нелинейность

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

Почечная недостаточность

У пациентов с раком молочной железы и нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 438 пациентов с распространенным раком и нормальной функцией почек (абсолютная скорость клубочковой фильтрации ($СКФ$) ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), 488 пациентов с нарушением функции почек легкой степени ($аСКФ$ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) и 113 пациентов с нарушением функции почек средней степени ($аСКФ$ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²), нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию рибоциклиба. При оценке влияния почечной недостаточности на фармакокинетику рибоциклиба в дозе 400 мг/сут в исследовании нарушений функции почек среднее геометрическое значение AUC_{inf} (геометрический коэффициент вариации (%CV), n) составило 4100 нг × ч/мл (53,2%, 14), 10900 нг × ч/мл (38,1%, 7), 13600 нг × ч/мл (20,9%, 3), максимальная концентрация в плазме крови $C_{\max}$ (геометрический %CV, n) достигла 234 нг/мл (58,5%, 14), 538 нг/мл (43,3%, 7), 593 нг/мл (11,3%, 3) для групп пациентов с нормальной функцией почек (14 пациентов, абсолютная $СКФ \geq 90$ мл/мин/1,73 м²), с нарушением функции почек тяжелой степени (7 пациентов, абсолютная $СКФ$ от 15 до <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией почечной недостаточности (3 пациента, абсолютная $СКФ < 15$ мл/мин/1,73 м²), соответственно. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени AUC_{inf} увеличивалась в 2,67 раза, $C_{\max}$ – в 2,30 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. На основании данного исследования, для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендованная начальная доза рибоциклиба составляет 200 мг.

Печеночная недостаточность

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

Влияние возраста, пола и расы

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст, масса тела, пол и расовая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на системную экспозицию рибоциклиба, при котором могла бы потребоваться коррекция дозы.

Лица пожилого возраста

Из 334 пациентов, которые получали рибоциклиб в исследовании III фазы (в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол), 150 (44,9%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 35 (10,5%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Не наблюдалось существенных различий в

отношении безопасности и эффективности рибоциклиба между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

Фармакологическая безопасность

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

Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности при многократном введении (курс лечения 3 недели с перерывом на 1 неделю) на крысах до 27 недель и собаках до 39 недель выявили, что гепатобилиарная система (пролиферативные изменения, холестаз, песчанообразные камни в желчном пузыре и сгущение желчи) является основным органом-мишенью токсичности рибоциклиба. Органы-мишени, связанные с фармакологическим действием рибоциклиба в исследованиях при многократном введении, включают костный мозг (гипоцеллюлярность), лимфоидную систему (истощение лимфоидной системы), слизистую оболочку кишечника (атрофия), кожу (атрофия), кости (снижение образования костной ткани), почки (одновременная дегенерация и регенерация клеток канальцевого эпителия) и семенники (атрофия). Помимо атрофических изменений, наблюдаемых в семенниках, которые имели тенденцию к обратимости, все остальные изменения были полностью обратимы через 4 недели после отмены препарата. Эти эффекты могут быть связаны с прямым антипролиферативным воздействием на половые клетки семенников, приводящим к атрофии семенных канальцев. Экспозиция рибоциклиба у животных в исследованиях токсичности, как правило, была ниже или равной таковой у пациентов, получавших многократные дозы 600 мг/сут (на основе AUC).

Репродуктивная токсичность/фертильность

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

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

У кроликов при дозах ≥ 30 мг/кг/сут отмечено нежелательное влияние на эмбриофетальное развитие, что проявлялось увеличением числа аномалий плода (пороков развития, внешних аномалий, изменения внутренних органов и скелета) и роста плода (снижение массы тела плода). Эти данные включали уменьшение долей легких, развитие дополнительных сосудов на дуге аорты, диафрагмальную грыжу, отсутствие добавочной доли или (частичное) слияние долей легких, уменьшение добавочной доли легкого (30 и 60 мг/кг),

экстра/рудиментарное 13-е ребро, деформация подъязычной кости, уменьшение числа фаланг большого пальца. Данных о эмбриофетальной смертности выявлено не было. NOEL для беременного животного составляла не менее 30 мг/кг/сут, для эмбриофетального развития составляла 10 мг/кг/сут.

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

В исследовании фертильности у самок крыс рибоциклиб не влиял на репродуктивную функцию, фертильность или ранние стадии эмбриогенеза при любой дозе до 300 мг/кг/сут (вероятно, при экспозиции ниже или равной клинической экспозиции пациентов при максимальной рекомендуемой дозе рибоциклиба 600 мг/сут на основании AUC).

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

Генотоксичность

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

Фототоксичность

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

Канцерогенез

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

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

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

поскольку у человека препарат Рибоциклиб-АМЕДАРТ показан в комбинации с препаратами, снижающими уровень эстрогена.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза низкозамещенная

Кросповидон (тип А)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт (E1203)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

ГМСС тип 1 (глицериды жирных кислот)

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 63 таблетки в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полиэтилена или полипропилена высокой плотности, с осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, дом 42, корпус 24, этаж 2, комната 11.1

тел./факс: (495)741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, дом 42, корпус 24, этаж 2, комната 11.1

тел./факс: (495)741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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