

Рисарг – Risarg (рибоциклиб)

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

Владелец регистрационного удостоверения:

SANDOZ PHARMACEUTICALS, d.d. (Словения)

Произведено:

NOVARTIS SINGAPORE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING, Pte. Ltd. (Сингапур)

Упаковано:

NOVARTIS PHARMA PRODUCTIONS, GmbH (Германия) или СКОПИНФАРМ, ООО (Россия)

Код АТХ: L01XE42 (Ribociclib)

Активное вещество: рибоциклиб (ribociclib)Рес.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

		Таблетки, покрытые пленочной оболочкой рег. №: ЛП-004670 от 25.01.18 – <i>Действующее</i> Дата перерегистрации: 20.09.18
•	Рисарг	

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Рисарг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого серовато-фиолетового цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями; на одной стороне нанесена гравировка «RIC», на другой – «NVR».

	1 таб.
рибоциклиба сукцинат	254.4 мг
что соответствует содержанию рибоциклиба	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 67.44 мг, гипролоза низкозамещенная – 48.12 мг, кросповидон типа А – 42.04 мг, магния стеарат – 14.82 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.18 мг.

Состав пленочной оболочки: премикс оболочки белый – 16.804 мг, премикс оболочки черный – 0.249 мг, премикс оболочки красный – 0.146 мг;

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

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

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

14 шт. – блистеры из ПВХ/ПХТФЭ/Ал (3) – пачки картонные.

21 шт. – блистеры из ПВХ/ПХТФЭ/Ал (3) – пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство, 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).

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

Фармакокинетика

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 площади под кривой “концентрация-время” (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).

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.

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 IM-оксигенацию, окисление (-2H)) и их комбинации. Первичные метаболиты рибоциклиба подвергались конъюгации путем N-ацетилирования, сульфатирования, связывания с цистеином, гликозилирования и глюкуронизации. Рибоциклиб был основным фармакологически активным соединением, присутствующим в плазме крови (43.5%). Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилование) и M1 (вторичная глюкуронизация), на каждое представленное соединение приходилось 9.39%, 8.60% и 7.78% общей радиоактивности и 21.6%, 19.8% и 17.9% экспозиции рибоциклиба соответственно. Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена 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 (<2.78% принятой дозы).

В равновесном состоянии при применении дозы 600 мг у пациентов с распространенным раком геометрическое среднее значение эффективного $T_{1/2}$ из плазмы крови (на основании соотношения аккумуляции) составляло 32 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 $T_{1/2}$ рибоциклиба из плазмы крови 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.

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.

Показания активных веществ препарата

Рисарг

Для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у

женщин, получавших гормональную терапию ранее.

Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 600 мг 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней.

Одновременно следует принимать фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц, либо летрозол в дозе 2.5 мг/сут или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла.

Побочное действие

Инфекции и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции мочевыводящих путей, инфекции дыхательных путей, гастроэнтериты, сепсис (< 1).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, лейкопения, анемия; часто – лимфопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения.

Со стороны органа зрения: часто – слезотечение, сухость глаз.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – уменьшение аппетита; часто – гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение; часто – системное головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обморок.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, кашель.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине.

Со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боли в животе, боли в верхней части живота; часто – дисгевзия, диспепсия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатотоксичность (поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай)).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, кожная сыпь (сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь), зуд; часто – эритема, сухость кожи, витилиго.

Системные реакции: очень часто – утомляемость, периферические отеки, астения, повышение температуры тела; часто – сухость во рту, орофарингеальная боль.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови; часто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Противопоказания к применению

Возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

У пациентов с нейтропенией 3-4 степени, с нарушениями функции почек тяжелой степени, у пациентов с гепатобилиарной токсичностью, у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QT (синдромом удлинения интервала QT, неконтролируемыми или клинически значимыми заболеваниями сердца, в том числе недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией и брадиаритмией, нарушениями водно-электролитного баланса), при одновременном применении с лекарственными средствами,

удлиняющими интервал QT_c , с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, при применении с субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение у детей

Применение противопоказано в детском возрасте до 18 лет.

Особые указания

У пациентов, получающих рибоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) в клинических исследованиях III фаз, наиболее частой НЛР была нейтропения (73.7%) и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 58.4% пациентов. Среди пациентов, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропии 2, 3 или 4 степени составляла 16 дней. Медиана времени до разрешения нейтропии >3 степени (до нормализации или уменьшения до <3 степени) составляла 12 дней в группе лечения лекарственным средством в любой исследуемой комбинации. Тяжесть нейтропии зависела от концентрации. У пациентов, получающих рибоциклиб в клинических исследованиях III фазы, у 1.4% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропии. Пациент должен быть в обязательном порядке проинформирован врачом о необходимости срочно сообщать о любых случаях повышения температуры тела.

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

При тяжелой нейтропении может потребоваться временная отмена приема лекарственного средства, уменьшение дозы или полная отмена. У пациентов с развитием нейтропении 1 или 2 степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с развитием нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение до восстановления до <2 степени, и затем возобновить в той же дозе. При повторном развитии нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение лекарственного средства 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 следует временно отменить до восстановления нейтропении <2 степени, затем следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

В клинических исследованиях III фазы наблюдалось повышение активности трансаминаз. Сообщалось об увеличении активности АЛТ (9.7% против 1.5%) и активности АСТ (6.7% против 2.1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, получающих рибоциклиб в сочетании с любой исследуемой комбинацией и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно.

ФТП следует проводить до начала терапии лекарственным средством. 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.

В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию данным лекарственным средством в сочетании с любой исследуемой комбинацией показал, что у 14 пациентов (1.3%) значение QTcF после исходного уровня составляло >500 мсек, у 59 пациентов (5.6%) отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось.

Тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF > 60 мсек от исходного уровня у 6/90 (6.7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16.1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7.3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы.

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

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

Следует избегать применения лекарственного средства у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QTc, включая: синдром удлинения интервала QT; неконтролируемое или клинически значимое заболевание сердца, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и брадиаритмия; изменения содержания электролитов.

Следует избегать применения рибоциклиба с лекарственными средствами, которые способны удлинять интервал QTc и/или являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A, так как это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF. При выявлении удлинения интервала QT может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена лекарственного средства. На основании клинического исследования III фазы, рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифен-опосредованного риска удлинения интервала QTcF.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами, учитывая возможность развития повышенной утомляемости во время применения лекарственного средства.

Лекарственное взаимодействие

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

Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: *кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, талапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол*. При невозможности избежать одновременного приема лекарственного средства с мощным ингибитором изофермента CYP3A, следует снизить дозу рибоциклиба до 200 мг.

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.

Следует избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: *фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)*.

При одновременном применении у здоровых добровольцев субстрата изофермента CYP3A4 *мидазолама* с многократными дозами лекарственного средства (400 мг) экспозиция мидазолама увеличивается на 280% (в 3.80 раз) по сравнению с приемом только мидазолама. Рекомендуется соблюдать

осторожность при применении лекарственного средства 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.

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

Следует избегать одновременного применения 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 в сочетании с *тамоксифеном*.