

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «20» января 2022 г.
№ N047157

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

Торговое наименование

КискалиTM

Международное непатентованное название

Рибоциклиб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеинкиназы ингибиторы. Рибоциклиб.
Код АТХ L01XE42

Показания к применению

- для лечения женщин с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом.
- для лечения женщин в пре- или перименопаузе в качестве эндокринной терапии в сочетании с агонистом рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу препарата или к вспомогательным веществам
- повышенная чувствительность к арахису или сое

Необходимые меры предосторожности при применении

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

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

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

Применение у пациентов с нарушением функции печени

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

Применение у пациентов в возрасте 18 лет и младше

Безопасность и эффективность препарата Кискали™ у пациентов в возрасте 18 лет и младше не установлена. Нет данных.

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

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

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

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

Следует избегать одновременного использования сильных ингибиторов CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) следующие препараты: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол. Необходимо рассмотреть возможность одновременного применения альтернативных лекарственных

средств с менее выраженной способностью ингибировать СYP3A4 и контролировать у пациентов НЛР, развитие которых связывают с приемом рибоциклиба.

Если одновременного приема препарата Кискали™ с сильным ингибитором СYP3A4 избежать невозможно, то следует уменьшить дозу препарата Кискали™. Из-за межиндивидуальной вариабельности рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов, поэтому рекомендуется тщательный контроль НЛР, связанных с приемом рибоциклиба. При проявлениях, связанных с токсичностью препарата Кискали™, дозу следует изменить или временно отменить лечение до разрешения токсичности.

При приеме рибоциклиба в дозе 600 мг умеренный ингибитор СYP3A4 (эритромицин) может увеличивать C_{max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба в 1,2 и 1,3 раза соответственно. При уменьшении дозы рибоциклиба до 400 мг один раз в сутки, отмечается увеличение C_{max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба в 1,4 и 2,1 раза соответственно. При приеме 200 мг препарата один раз в сутки увеличение составляет 1,7 и 2,8 раза соответственно. При начале лечения легкими или умеренными ингибиторами СYP3A4 коррекции дозы рибоциклиба не требуется. При этом рекомендуется контролировать НЛР, развитие которых связывают с приемом рибоциклиба.

Пациентов следует предупредить о необходимости избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока и всех продуктов. Эти продукты являются ингибиторами изоферментов СYP3A4 и могут повышать экспозицию рибоциклиба.

Лекарственные средства, которые могут понижать концентрацию рибоциклиба в плазме крови

Одновременное применение сильного индуктора СYP3A4 рифампицина (600 мг в день в течение 14 дней) с рибоциклибом (600 мг в день) приводит к снижению AUC_{inf} и C_{max} рибоциклиба на 89 % и 81 % соответственно по сравнению с применением рибоциклиба (600 мг) в монотерапии. C_{max} LEQ803 увеличивается в 1,7 раза, а AUC_{inf} уменьшается на 27 % соответственно. Одновременное применение препарата с сильными индукторами СYP3A4 может привести к снижению экспозиции и, как следствие, к риску недостаточной эффективности. Следует избегать одновременного приема сильных индукторов СYP3 A4, включая фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (*Hypericum perforatum*), но не ограничиваясь этим. Следует рассмотреть возможность применения альтернативного сопутствующего лечения с минимальным ингибирующим действием на СYP3A4 или с отсутствием такого действия.

Воздействие умеренного ингибитора СYP3A4 на экспозицию рибоциклиба не изучалось. Назначение умеренного ингибитора СYP3A4 (эфавиренц) может привести к уменьшению C_{max} в равновесном состоянии и AUC рибоциклиба на 51 % и 70 % соответственно. Одновременное применение препарата с умеренными индукторами СYP3 A4 может привести к

снижению экспозиции и, как следствие, к риску недостаточной эффективности, особенно у пациентов, получавших рибоциклиб в дозе 400 мг или 200 мг один раз в сутки.

Лекарственные средства, концентрацию в плазме крови которых может изменять рибоциклиб

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

При одновременном применении мидазолама (субстрат CYP3A4) с многократными дозами препарата Кискали™ (400 мг) у здоровых добровольцев экспозиция мидазолама увеличивается на 280 % (в 3,80 раза), по сравнению с приемом только одного мидазолама. Назначение препарата Кискали™ в клинически значимой дозе 600 мг, увеличивает AUC мидазолама в 5,2 раза. Так, при одновременном введении рибоциклиба с другими лекарственными препаратами следует изучить рекомендации по его одновременному введению с ингибиторами CYP3A4, представленные в инструкции по медицинскому применению на другой лекарственный препарат. Рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата Кискали™ и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом. Может потребоваться уменьшение дозы чувствительного субстрата CYP3A4 с узким терапевтическим индексом, включая алфентанил, циклоспорин, эверолимус, фентанил, сиролимус и такролимус, так как рибоциклиб обладает способностью увеличивать их экспозицию, но не ограничиваясь ими.

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

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

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

Рибоциклиб обладает потенциалом ингибирования активности лекарственных транспортеров Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять мониторинг признаков токсичности при одновременном применении препарата с чувствительными субстратами данных транспортеров с узким терапевтическим индексом, включая дигоксин, питавастатин, правастатин, розувастатин и метформин.

Взаимодействие лекарственного препарата с пищей

Препарат Кискали™ можно принимать с пищей или натошак.

Лекарственные препараты, которые повышают рН среды желудка

Рибоциклиб характеризуется высокой растворимостью при рН 4,5 или ниже и в биологической среде (при рН 5,0 и 6,5). Одновременное применение препарата Кискали™ с лекарственными средствами, повышающими рН желудка, не влияют на нарушение всасывания рибоциклиба.

Лекарственные взаимодействия рибоциклиба и летрозола

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и летрозолом при их одновременном применении отсутствует.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и анастрозолом

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и анастрозолом при их одновременном применении отсутствует.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и фулвестрантом

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и фулвестрантом при их одновременном применении отсутствует.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и тамоксифеном

Лекарственное воздействие тамоксифена увеличивается приблизительно в 2 раза при одновременном применении рибоциклиба с тамоксифеном.

Лекарственное взаимодействие между рибоциклибом и оральными контрацептивами

Лекарственное взаимодействие между и оральными контрацептивами отсутствует.

Прогнозируемое лекарственное взаимодействие

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

Следует избегать одновременного применения препарата Кискали™ с лекарственными препаратами с известной способностью пролонгировать интервал QT, такими как антиаритмические средства (включая амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, но не ограничиваясь ими), другими лекарственными препаратами с известной способностью пролонгировать интервал QT, включая, без ограничений, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон (в/в). Не рекомендуется одновременное применение препарата Кискали™ с тамоксифеном.

Специальные предупреждения

Критическое заболевание внутренних органов

Эффективность и безопасность применения рибоциклиба у пациентов с критическим заболеванием внутренних органов не изучались.

Нейтропения

С учетом степени тяжести нейтропении может потребоваться временная отмена приема препарата Кискали™, уменьшение дозы или полная отмена препарата.

Гепатобилиарная токсичность

Перед началом лечения препаратом Кискали™ необходимо провести функциональные тесты печени (ФТП). После начала лечения проводится контроль результатов ФТП.

С учетом повышения трансаминаз может потребоваться временная отмена приема препарата Кискали™, уменьшение дозы или полная отмена препарата. Рекомендации для пациентов с исходным повышением АСТ/АЛТ > 3-й степени не установлены.

Удлинение интервала QT

Увеличение интервала QTcF >60 мс от исходного уровня наблюдается у 16,1 % пациентов, принимавших препарат Кискали™ и тамоксифен, и у 7,3 % пациентов, принимавших препарат Кискали™ и нестероидный ингибитор ароматазы (NSAI). Препарат Кискали™ не рекомендуется применять в комбинации с тамоксифеном.

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

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

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

Следует избегать применения препарата Кискали™ с лекарственными средствами, которые способны пролонгировать интервал QTc и/или являются сильными ингибиторами CYP3A4, так как это может привести к клинически значимому пролонгированию интервала QTcF. Если наблюдается пролонгирование интервала QT, может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Кискали™.

Тяжелые кожные реакции

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

Интерстициальные заболевания легких / пневмониты

Сообщалось о случаях интерстициальных заболеваниях легких / пневмонита при применении ингибиторов CDK4 / 6, включая препарат Кискали™. В трех клинических исследованиях фазы III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] и MONALEESA-3 [F2301])

сообщалось об интерстициальном заболевании легких (любая степень 0,3%, включая 0,1% степень 3) в группе лечения препаратом Кискали™, без случаев в группе лечения плацебо. Сообщалось о пневмоните как в группах лечения препаратом Кискали™, так и в группе плацебо (любая степень 0,4%, без степени 3 или 4 ни в одной из групп лечения).

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

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

Субстраты CYP3A4

Рибоциклиб является сильным ингибитором CYP3A4 при приеме препарата в дозе 600 мг и умеренным ингибитором CYP3A4 при приеме 400 мг. Так, рибоциклиб может взаимодействовать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, что может привести к повышенным уровням субстратов CYP3A4. Рекомендуется с осторожностью применять препарат одновременно с чувствительными субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом. Рекомендации по одновременному применению препарата с ингибиторами CYP3A4 см. в инструкции по медицинскому применению на другой препарат.

Соевый лецитин

Препарат Кискали™ содержит соевый лецитин. Пациентам с повышенной чувствительностью к арахису или сое не следует принимать препарат Кискали™.

Женщины детородного возраста/контрацепция для женщин

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

Женщины детородного возраста, принимающие препарат Кискали™, должны использовать эффективные методы контрацепции (например, средства двойной барьерной контрацепции) во время и не менее 21 дня после прекращения лечения препаратом Кискали™.

Применение в педиатрии

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

Во время беременности или лактации

На основании полученных данных, препарат Кискали™ может вызывать повреждения плода при применении у беременных женщин. Не рекомендуется применять препарат Кискали™ во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию.

Не установлено, присутствует ли рибоциклиб в материнском молоке.

Данные о воздействии рибоциклиба на младенца, находящегося на грудном вскармливании, или на процесс выработки молока отсутствуют. Пациентки, принимающие препарат Кискали™, не должны кормить грудью в течение как минимум 21 дня после приема последней дозы.

Клинические данные о влиянии рибоциклиба на репродуктивную функцию отсутствуют. На основании полученных данных рибоциклиб может приводить к нарушению репродуктивной функции, способных к деторождению.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Кискали™ 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, головокружения или вертиго во время применения препарата.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата Кискали™ для приема внутрь составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 200 мг) 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней. Терапию препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется клинический эффект либо пока не разовьется неприемлемая токсичность.

Препарат Кискали™ следует принимать одновременно с летрозолом в дозе 2,5 мг или другим ингибитором ароматазы, либо с фулвестрантом в дозе 500 мг. При одновременном применении препарата Кискали™ в комбинации с ингибиторами ароматазы, следует принимать ингибиторы ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы.

Когда препарат Кискали™ принимают в комбинации с фулвестрантом, фулвестрант вводят внутримышечно в дни 1, 15 и 29 и раз в месяц после этого. Дополнительную информацию см. в инструкции по медицинскому применению фулвестранта.

В лечение женщин в период пременопаузы и перименопаузы одобренными комбинациями препарата Кискали™ также следует включить агонисты LHRH в соответствии с местной клинической практикой.

Необходимо принимать назначенные дозы препаратов ежедневно в одно и то же время, предпочтительно утром.

Применение препарата Кискали™ не зависит от приема пищи. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Кискали™ или при пропуске очередного приема, не следует принимать

дополнительную дозу препарата в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. Таблетки препарата Кискали™ следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения).

Коррекция дозы

Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата Кискали™. Указания по снижению (при необходимости) рекомендуемой дозы при НЛР перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР

	Препарат Кискали™	
	Доза	Количество таблеток
Начальная доза	600 мг/сут	Таблетки 200 мг × 3
Первое снижение дозы	400 мг/сут	Таблетки 200 мг × 2
Второе снижение дозы	200 мг/сут*	Таблетки 200 мг × 1

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

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

Перед началом лечения препаратом Кискали™ необходимо провести общий анализ крови (ОАК). После начала лечения препаратом Кискали™ следует контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.

Таблица 2 Изменение дозы и применение при гематологической токсичности

Нейтропения	1 или 2 степень* (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) 1000/мм ³ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень* (АЧН 500 - <1000/мм ³)	3 степени*, фебрильная нейтропения**	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 до ≤2-й степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной на 1 уровень.	Временная отмена до восстановления показателя нейтропении и 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.

* Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ (Общая терминология критериев для нежелательных явлений).

** Нейтропения 3-й степени с единственным эпизодом лихорадки > 38,3 °С (или выше 38 °С в течение более часа и/или одновременно с инфекцией).

Нейтропения	1 или 2 степень* (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $1000/\text{мм}^3$ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень* (АЧН $500 - <1000/\text{мм}^3$)	3 степени*, фебрильная нейтропения**	4 степень* (АЧН $<500/\text{мм}^3$)
	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 до ≤ 2 -й степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной на 1 уровень.	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.
АЧН = абсолютное число нейтрофилов; НГН = нижняя граница нормы.				

Перед началом лечения препаратом Кискали™ необходимо провести функциональные тесты печени (ФТП). После начала лечения препаратом

Кискали™ следует контролировать результаты ФТП каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям. При наличии патологических явлений ≥ 2 -й степени тяжести рекомендуется более частый контроль.

Таблица 3 Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности

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 степен ь* (* (>20 × ВГН)
	Коррекция дозы не требуется	Исходно <2 степень: Временная отмена до уменьшения \leq 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 \leq 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	Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3 x ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2 x ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени.			

при отсутствии холестаза	
<p>* Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ (Общая терминология критериев для нежелательных явлений).</p> <p>** Исходный уровень = до начала лечения.</p> <p>ВГН = верхняя граница нормы.</p>	

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

Таблица 4 Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT

На ЭКГ QTcF >480 мсек	<p>Временная отмена препарата Кискали™.</p> <p>Если интервал QTcF уменьшился до <481 мсек, следует возобновить прием в следующей пониженной дозе;</p> <p>Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥481 мсек, следует временно отменить прием препарата Кискали™ до уменьшения интервала QTcF до <481 мсек; затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня</p>
На ЭКГ QTcF >500 мсек	<p>Если интервал QTcF превышает 500 мсек, временная отмена препарата Кискали™ до уменьшения интервала QTcF <481 мсек, затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.</p> <p>Если продолжительность интервала QTcF превышает 500 мсек или наблюдается удлинение более чем на 60 мсек по сравнению с исходной величиной в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомами/признаками развития аритмии тяжелой степени, следует окончательно отменить препарат Кискали™.</p>

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

Интерстициальные заболевания легких/пневмонит	Степень 1* (бессимптомный)	Степень 2* (симптомный)	Степень 3 или 4* (тяжелый)
--	-------------------------------	----------------------------	----------------------------------

	<p>Коррекция дозы не требуется. Начните соответствующую медикаментозную терапию и проводите мониторинг в соответствии с клиническими показаниями.</p>	<p>Временно прекратить прием препарата до восстановления до ≤ 1-й степени, затем возобновить прием Кискали™ в дозе, уменьшенной до следующего уровня.**</p>	<p>Прекратите прием препарата Кискали™.</p>
--	---	---	---

* Градация степени токсичности согласно СТСАЕ версии 4.03 (СТСАЕ = Общая терминология критериев для нежелательных явлений).

** При рассмотрении вопроса о возобновлении Кискали™ следует проводить индивидуальную оценку пользы и риска.

Таблица 6 Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности*

Другие проявления токсичности	1 или 2 степень	3 степень	4 степень
	<p>Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями.</p>	<p>Временно прекратить прием препарата Кискали™ 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.</p>	<p>Отмена препарата.</p>

*за исключением гематологической токсичности, гепатобилиарной токсичности и удлинения интервала QT и интерстициальных заболеваний легких/пневмонитов.

Другие проявления токсичности	1 или 2 степень	3 степень	4 степень
	<p>Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями.</p>	<p>Временно прекратить прием препарата Кискали™ 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.</p>	<p>Отмена препарата.</p>
<p>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений.</p>			

Изменение дозы препарата Кискали™ при использовании с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4

Следует избегать одновременного применения препарата Кискали™ с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4, необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии в сочетании с менее мощными ингибиторами изофермента СУР3А4. При необходимости одновременного применения сильного ингибитора СУР3А4 дозу препарата Кискали™ следует уменьшить до 400 мг один раз в сутки.

У пациентов, которым уменьшили дозу рибоциклиба до 400 мг один раз в сутки и у которых невозможно избежать одновременного использования препарата Кискали™ с сильными ингибиторами СУР3А4, доза уменьшается еще на 200 мг.

У пациентов, которым уменьшили дозу рибоциклиба до 200 мг один раз в сутки и у которых невозможно избежать одновременного использования препарата Кискали™ с сильными ингибиторами СУР3А4, лечение препаратом Кискали™ следует прервать.

Из-за межиндивидуальной вариабельности, рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов, поэтому рекомендуется тщательный контроль признаков токсичности. При отмене сильного ингибитора дозу препарата Кискали™ следует изменить (после интервала, соответствующего не менее 5 периодам полувыведения сильного ингибитора СУР3А4) до дозы, которая использовалась перед началом применения сильного ингибитора СУР3А4.

Метод и путь введения

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

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Опыт работы с зарегистрированными случаями передозировки препарата Кискали™ ограничен.

Симптомы: В случае передозировки могут возникнуть такие симптомы, как тошнота и рвота. Кроме того, могут развиваться гематологическая токсичность (например, нейтропения, тромбоцитопения) и возможное удлинение интервала QTc.

Лечение: В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Для разъяснения способа применения лекарственного препарата обращаться за консультацией к медицинскому работнику

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Побочные реакции перечислены ниже для каждого показания по абсолютной частоте. Частоты определяются как очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Очень часто

- инфекции
- нейтропения, лейкопения, анемия
- снижение аппетита
- головная боль, головокружение
- одышка, кашель
- тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе
- алопеция, сыпь, зуд
- боль в спине
- слабость, периферические отеки, астения, повышение температуры тела
- отклонения функциональных проб печени

Часто

- лимфопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения
- гипокальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия
- вертиго
- увеличение слезоотделения, сухость глаз

- обморок
- дисгевзия, диспепсия
- гепатотоксичность
- эритема, сухость кожи, витилиго
- сухость во рту, боль в ротоглотке
- повышение содержания креатинина в крови, удлинение интервала QT на ЭКГ

Неизвестно

- токсический эпидермальный некролиз (ТЕН)

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - рибоциклиба сукцината, 254,40 мг (эквивалентно рибоциклиба, 200 мг),

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кросповидон (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Пленочная оболочка: белая основная покрывающая смесь, черная основная покрывающая смесь, красная основная покрывающая смесь.

состав «Белая основная покрывающая смесь»: поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь.

состав «Черная основная покрывающая смесь»: поливиниловый спирт частично гидролизированный, железа оксид черный (E 172), тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь.

состав «Красная основная покрывающая смесь»: поливиниловый спирт частично гидролизированный, железа оксид красный (E 172), тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с изогнутой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, с фаской, светлого серо-фиолетового цвета, с гравировкой «RIC» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Форма выпуска и упаковка

По 21 таблетке помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, ламинированной полихлортрифторэтиленом и фольги алюминиевой или из алюминия, ламинированного с одной стороны полиамидом, с другой стороны поливинилхлоридом и фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Новартис Сингапур Фармасьютикал Маньюфактуринг Пте Лтд

10 Туас Бей Лейн 637461

Сингапур

Держатель регистрационного удостоверения

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35

4056 Базель, Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан
050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com