

Рак грудної залози у молодих фертильних жінок

Рак у пацієнтів молодого віку відрізняється від такого в осіб літнього віку за клінічними симптомами, гістологічними особливостями, молекулярною біологією, прогнозом і виживаністю, а проведення протипухлинного лікування є складним завданням і також має відмінності. 20-29 травня відбувся мультидисциплінарний конгрес з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації», в рамках якого обговорювалися найактуальніші медичні та біологічні проблеми, а також соціальне значення зляканих пухлин у молодого населення України. Конгрес проходив у форматі онлайн-лекцій, презентацій, фільмів і дискусій. Учасниками заходу стали понад 2000 лікарів різних спеціальностей, а запрошеними експертами – провідні фахівці, відомі як в Україні, так і за кордоном.



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук представив доповідь «Ескалаторна терапія раку

грудної залози – нова парадигма лікування та оптимальні комбінації».

– Рак грудної залози (РГЗ) – найпоширеніше онкологічне захворювання у жінок у всьому світі. За даними GLOBOCAN за 2019 р., естроген-рецепторпозитивний (ER+) люмінальний підтип РГЗ є другою за частотою причиною смерті пацієнток молодого віку від онкологічних захворювань. При цьому у жінок віком до 40 років поширеність РГЗ сягає 6,5%, тоді як у хворих молодших 30 років – 0,6%. Низький ризик розвитку РГЗ у жінок молодого віку та, як наслідок, відсутність скринінгових програм у цій віковій групі сприяють тому, що РГЗ часто виявляють вже на пізніх стадіях (W. Nan et al., 2010). Особливостями РГЗ у пацієнток молодого віку є високий ризик та швидкий розвиток місцевого рецидиву, високий ризик смерті після локального рецидиву чи розвитку раку другої молочної залози та складний взаємозв'язок між ендокринною й імунною системами. Крім цього, молоді жінки більшою мірою страждають не лише фізично, а й емоційно, рідше дотримуються режиму ендокринної терапії. Під час лікування РГЗ у пацієнток молодого віку необхідно враховувати спосіб їх життя та потенційні проблеми із фертильністю. Як відомо, на виживаність молодих жінок із РГЗ впливають стадія захворювання, вік пацієнтки, наявність чи відсутність аменореї та біологічні властивості пухлини.

З молекулярно-генетичного погляду, РГЗ є гетерогенною пухлиною, що продемонстровано Charles M. Perou та співавт., які у 2000 р. запропонували першу молекулярно-генетичну класифікацію РГЗ. Найчастіше, а саме у 80% випадків, виявляють ER+ РГЗ.

ER+ РГЗ є хронічним рецидивуючим захворюванням із найвищим ризиком розвитку рецидиву у перші 5 років, який, втім, в окремих пацієнток зберігається і впродовж 20 років. Імовірність рецидиву та в подальшому смерті складає приблизно 5-10% у хворих із I стадією, 15-20% – із II стадією та 50% – III стадією раку. У 5-10% пацієнток із діагностованим метастатичним РГЗ через тривалий час після лікування розвинеться не рецидив захворювання, а рак *de novo*.

Історично для лікування пацієнток із метастатичним естроген-рецепторпозитивним без рецепторів 2 типу людського

епідермального фактора росту (HER2-) РГЗ використовували антиестрогени й інгібітори ароматази, медіана виживаності таких пацієнтів у XX столітті становила від 16 до 20 міс. Поворотним моментом у лікуванні метастатичного РГЗ стало впровадження інгібіторів циклінзалежних кіназ 4/6 (CDK 4/6) та інгібіторів мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), що сприяло різкому збільшенню виживаності хворих та зумовило необхідність перегляду алгоритмів лікування ER+ РГЗ.

Сьогодні добре відомо, що механізмом виникнення істинної ендокринорезистентності при ER+ РГЗ є порушення регуляції клітинного циклу. Порушення ліміту поділу (ліміту Хейфліка) є однією із 10 ознак ракової клітини (D. Hanahan, R.A. Weinberg, 2011). У нормі клітина має обмежене число клітинних циклів. Ключову роль в управлінні поділом клітини відіграє особливий клас білків – цикліни, концентрація яких змінюється залежно від фази клітинного циклу. Висока експресія генів циклінів характерна для багатьох видів раку (L. Hartwell, T. Hunt, P. Nurse, 2001). Механізм дії інгібіторів CDK 4/6 полягає у зупинці клітини у фазі G1, інгібуванні гена-супресора *Rb*, епітеліально-мезенхімально-го переходу та проліферації, модуляції імунної системи (за рахунок продукції інтерферону III, зниження проліферації Treg та стимуляції проліферації NK), а також у синергічній протипухлинній активності з інгібіторами фосфоінозитид 3-кінази (PI3K; D. Fry, P. Toogood, 2014).

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалили три інгібітори CDK 4/6 – палбоцикліб, рибоцикліб та абемацикліб, ефективність яких була доведена у дослідженнях PALOMA, MONALEESA та MONARCH відповідно. Їх прямого порівняння у клінічних дослідженнях не проводилось.

Цікавим є дослідження MONALEESA-2, що включало 668 раніше не лікованих пацієнток у постменопаузі із ER+/HER2- РГЗ, у якому порівнювали ефективність застосування комбінації рибоциклібу у дозі 600 мг/добу та летрозолу у дозі 2,5 мг/добу із монотерапією летрозолом 2,5 мг/добу (летрозол + плацебо). Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити виживаність без прогресування (ВВП) до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі медіана ВВП дорівнювала 16 міс (рис. 1; G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана загальної виживаності (ЗВ) сягала 33 міс у групі плацебо + летрозол, а у групі рибоциклібу досягнута не була. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів та віку хворого (рис. 2А, Б; G.S. Sonke et al., 2018).

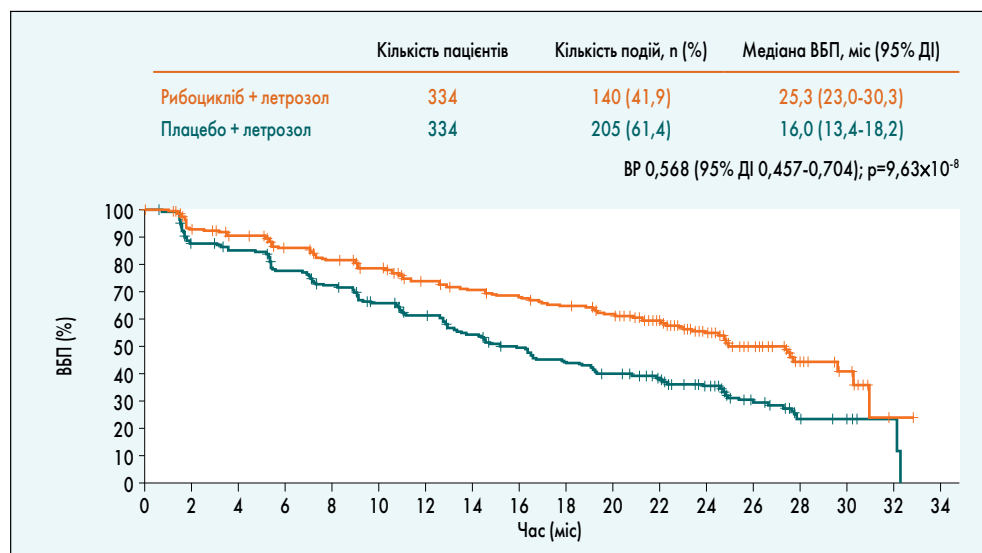


Рис. 1. Розрахунок ВВП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-2

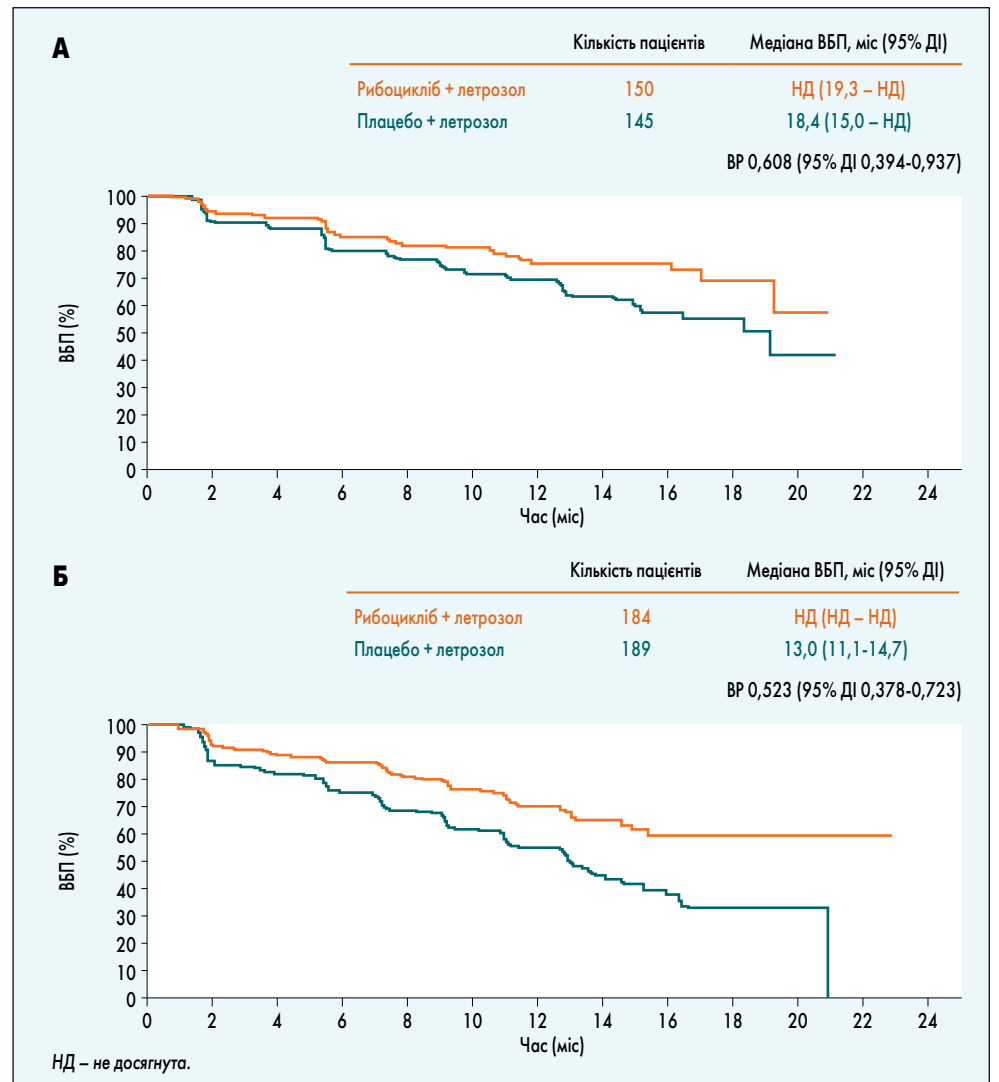


Рис. 2. Розрахунок ВВП за методом Каплана – Маєра у групі хворих віком ≥65 років (А) та ≤65 років (Б) у дослідженні MONALEESA-2

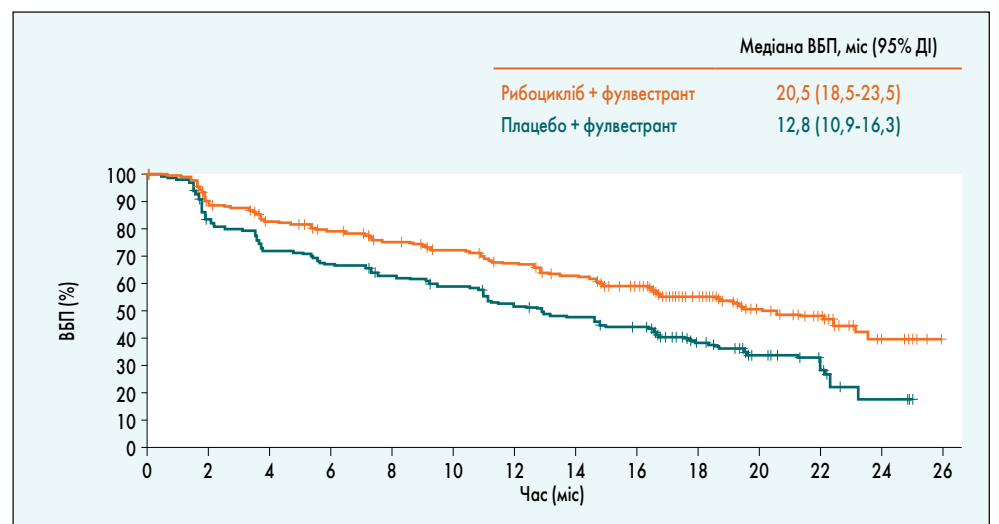


Рис. 3. Розрахунок ВВП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-3

Зіставні результати були отримані у дослідженні III фази MONALEESA-3, у якому оцінювали ефективність рибоциклібу у дозі 600 мг/добу у поєднанні із фулвєстрантом 500 мг у жінок у пре- та постменопаузі (вік хворих варіював від 31 до 89 років) та у чоловіків із ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували або пройшли не більше одного курсу ендокринної терапії (ЕТ). Аналіз даних показав, що ВВП значно покращилась у пацієнтів, які приймали рибоцикліб із фулвєстрантом, порівняно з групою контролю: медіана ВВП складала 20,5 та 12,8 міс відповідно (рис. 3; відносний ризик – BP – 0,593; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,480-0,732; p<0,001; D.J. Slamon et al., 2019).

Отже, інгібітори CDK 4/6 у поєднанні з ЕТ сьогодні є стандартом лікування пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ. Інгібітори CDK 4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвєстрантом застосовують при метастатичному РГЗ *de novo*, при первинній чи

вторинній резистентності, у жінок у постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі та чоловіків у поєднанні з агоністами лютеїнізуючого гормону. Більшість експертів надає перевагу призначенню інгібіторів CDK 4/6 у 1-й лінії терапії, проте існує невелика група пацієнтів із обмеженим метастатичним навантаженням та менш агресивною біологією пухлини, у яких можна застосовувати лише ЕТ (F. Cardoso et al., 2020). Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2020 р., комбінації рибоциклібу з інгібіторами ароматази та рибоциклібу з фулвєстрантом є пріоритетними режимами 1-ї лінії лікування метастатичного ER+/HER2- РГЗ.

Проте наразі залишається низка невирішених питань, зокрема не зрозуміло, коли краще використовувати інгібітори CDK 4/6 – в 1-й чи 2-й лінії лікування,

Продовження на стор. 48.

Рак грудної залози у молодих фертильних жінок

Продовження. Початок на стор. 47.

а також якою є оптимальна комбінація препаратів цієї групи. На сьогодні не визначено біомаркерів, що дозволили б ідентифікувати пацієнтів, які отримали б найбільш виражений ефект від лікування, адже валідність наявних предиктивних маркерів не доведена. Крім цього, актуальною залишається проблема резистентності до інгібіторів CDK 4/6. Щодо застосування інгібіторів CDK 4/6 у поєднанні із ЕТ як підтримуючої терапії після хіміотерапії, то даних на підтвердження ефективності такої комбінації немає, тому підтримуючу терапію рекомендовано проводити лише з використанням ЕТ. Можливість використання інгібіторів CDK 4/6 в (нео)ад'ювантному режимі вивчається.

Кіскалі (рибоцикліб) – єдиний інгібітор CDK 4/6, що забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієнток із метастатичним ER+/HER2- РГЗ. Доведено є клінічна ефективність рибоциклібу в пацієнток у пре- та менопаузі, в комбінації із різними ендокринними препаратами, при гормоночутливому та гормонорезистентному РГЗ. Застосування препарату **Кіскалі** (рибоцикліб) дозволяло відтермінувати початок хіміотерапії, а також покращити або зберегти якість життя пацієнток (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).



Профіль безпеки інгібіторів CDK 4/6 у терапії ER+/HER2- РГЗ у жінок в пременопаузі висвітлює **завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталя Григорівна Уржумова**.

– РГЗ є найчастіше діагностованою онкологічною патологією у жінок віком 25-39 років у всьому світі. Близько 5-7% всіх випадків РГЗ припадає на вік менше 40 років. Смертність у цій віковій групі у 1,5 разу переважає таку при виявленні РГЗ у жінок старшого віку (C. Reyna et al., 2014). Факторами ризику розвитку РГЗ у молодих жінок є генетична схильність і щільна тканина грудної залози, відсутність вагітності, вагітність у зрілому віці, використання пероральних контрацептивів, надмірне вживання алкоголю, ожиріння тощо (A. Surakusula et al., 2014).

Ефективність і безпеку інгібіторів CDK 4/6 у лікуванні РГЗ вивчали у дослідженні MONALEESA-2. Так, найчастішим побічним ефектом у разі терапії рибоциклібом була нейтропенія (про неї свідчило зниження рівня нейтрофілів і гранулоцитів), яка розвивалась у 74,3% випадків у групі рибоциклібу + летрозолу порівняно з 5,2% у групі летрозолу + плацебо. При цьому частота нейтропенії 3-4 ступеня складала 59,3 та 0,9% відповідно; фебрильна нейтропенія розвивалась лише в 1,5% пацієнток. Серед інших небажаних явищ відмічали нудоту (у 51,5 порівняно з 28,5%), приєднання інфекційних захворювань (у 50,3 порівняно з 42,4%), втомлюваність (у 36,5 порівняно з 30,0%) та діарею (у 35,0 порівняно з 22,1%), в основному, вони були 1-2 ступеня тяжкості та не потребували корекції дози чи відміни терапії. Серед небажаних явищ 3-4 ступеня переважали лейкопенія (у 21 та 0,6% осіб), підвищення рівня аланінамінотрансферази (у 9,3 та 1,2%) та аспаратамінотрансферази (у 5,7 та 1,2%). Деякі небажані явища мали характерні ознаки щодо часу їх виникнення та розрешення. Так, медіана часу до розвитку нейтропенії складала близько 16 днів, а до її розрешення – 15 днів, інтервал Q-T найчастіше подовжувався на 15-ту добу прийому рибоциклібу, медіана часу до розвитку гепатотоксичності сягала 57 днів, а розрешення або зменшення ступеня гепатотоксичності можна було очікувати приблизно через 24 дні.

За необхідності редуції дози рибоциклібу її знижували спочатку із 600 (200 мг 3 рази

на день) до 400 мг (200 мг 2 рази на день), а при потребі – до 200 мг 1 раз на день. Загалом редуція дози була необхідною для 169 (50,6%) пацієнток. Аналіз даних показав, що у дослідженні MONALEESA-2 при редуції дози рибоциклібу його ефективність не знижувалась. Зокрема, медіана ВБП у пацієнток, яким проводили редуцію дози, складала 25,3 міс, тоді як у групі пацієнток, яким дозу не коригували, – 27,7 міс (J.T. Beck et al., 2019). У групі пацієнток, які отримували терапію комбінацією рибоциклібу + летрозолу, частота нейтропенії складала 65% серед всіх побічних проявів, які потребували редуції дози рибоциклібу. Одну редуцію дози проводили 33,2% пацієнток групи рибоциклібу + летрозолу та 5,2% осіб у групі летрозолу + плацебо. Дві редуції дози були необхідні у 19,2 та 1,2% пацієнток групи рибоциклібу та плацебо відповідно (G.N. Hortobagyi et al., 2018).

У дослідженні III фази MONALEESA-7, що включало 672 пацієнтки у пре- або перименопаузі із дисемінованим ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували ЕТ та пройшли не більше 1 курсу хіміотерапії з приводу РГЗ, порівнювали ЕТ у комбінації з рибоциклібом із ЕТ без додавання рибоциклібу. Пацієнток у співвідношенні 1:1 було рандомізовано у групи рибоциклібу + тамоксифен/нестероїдні інгібітори ароматази (НСІА) та плацебо + тамоксифен/НСІА. Всім хворим проводили терапію гонадотропін-релізінг-гормоном з метою пригнічення функції яєчників. Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити ВБП до 23,8 міс, тоді як у контрольній групі ВБП дорівнювала 13 міс (рис. 4; D. Tripathy et al., 2018).

При аналізі за підгрупами було продемонстровано перевагу комбінації рибоциклібу + НСІА порівняно з комбінацією рибоциклібу + тамоксифен, про що, зокрема, свідчила вища ВБП (27,5 проти 22,1 міс відповідно). Крім цього, вищу ВБП виявлено у пацієнток, які не отримували попередньої хіміотерапії з приводу дисемінованого РГЗ (медіана ВБП складала 24,7 міс).

Застосування рибоциклібу дозволило збільшити не лише ВБП, а й статистично значущо подовжити ЗВ. Так, 42-місячна ЗВ становила 70,2% у групі рибоциклібу + ЕТ проти 46% у групі плацебо + ЕТ (ВР 0,712; 95% ДІ 0,535-0,948; p=0,00973). При цьому в групі рибоциклібу медіана ЗВ досягнута не була, тоді як у групі плацебо дорівнювала 40,9 міс (рис. 5; S.A. Im et al., 2019).

Після дострокового припинення лікування з тих чи інших причин подальшу терапію інгібіторами CDK 4/6 у групі рибоциклібу застосовували рідше, ніж у групі плацебо (10 проти 18,6%; S.A. Im et al., 2019).

Окремо оцінювали час із моменту рандомізації до прогресування захворювання на фоні 2-ї лінії лікування або смерті – ВБП2. Медіана ВБП2 для рибоциклібу досягнута не була, а для плацебо складала 32,3 міс. При аналізі даних через 42 міс спостереження 54,6% (95% ДІ 46,8-61,8) пацієнток у групі рибоциклібу були живими та не мали прогресування захворювання на фоні 2-ї лінії терапії. Для групи плацебо цей показник склав 37,8% (95% ДІ 28,4-47,2).

Серед побічних проявів діагностували припливи, біль у суглобах, втомлюваність, головний біль і діарею, частота яких майже не відрізнялась у групах рибоциклібу та плацебо. Нудота дещо частіше виникала у групі рибоциклібу (31,6 проти 19,6%). Подовження інтервалу Q-T понад 480 мс відмічалось у 6,9% пацієнток, які отримували рибоцикліб, та 1,2% – плацебо, а понад 500 мс – у 1,5 та 0,3% відповідно. Варто зауважити, що подовження інтервалу Q-T не супроводжувалося клінічними проявами, а випадки тахікардії типу пірует не виявляли.

Медіана тривалості лікування сягала близько 2 років у групі рибоциклібу та близько 1 року в групі плацебо. Терапія рибоциклібом дозволяла відтермінувати початок хіміотерапії, а також сприяла покращенню або збереженню якості життя

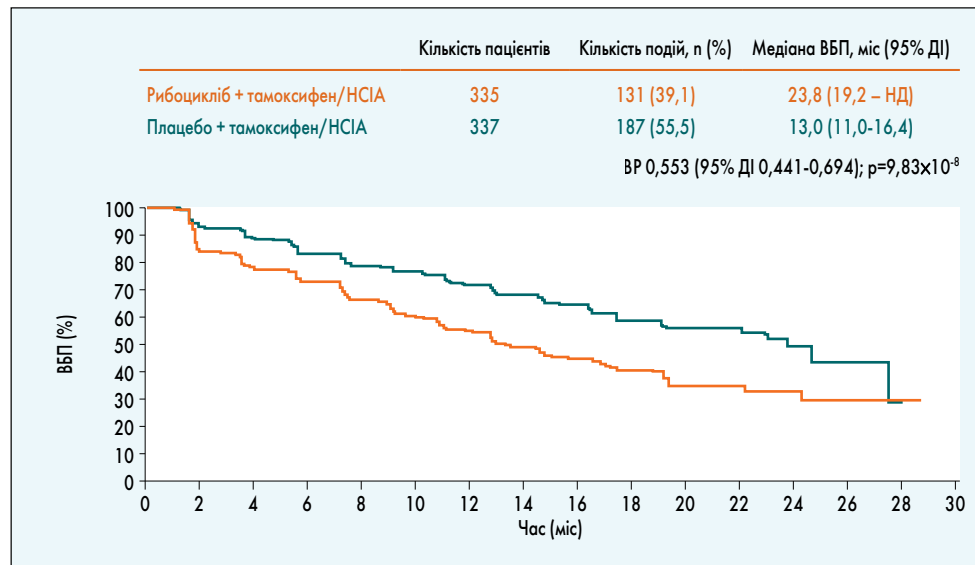


Рис. 4. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-7

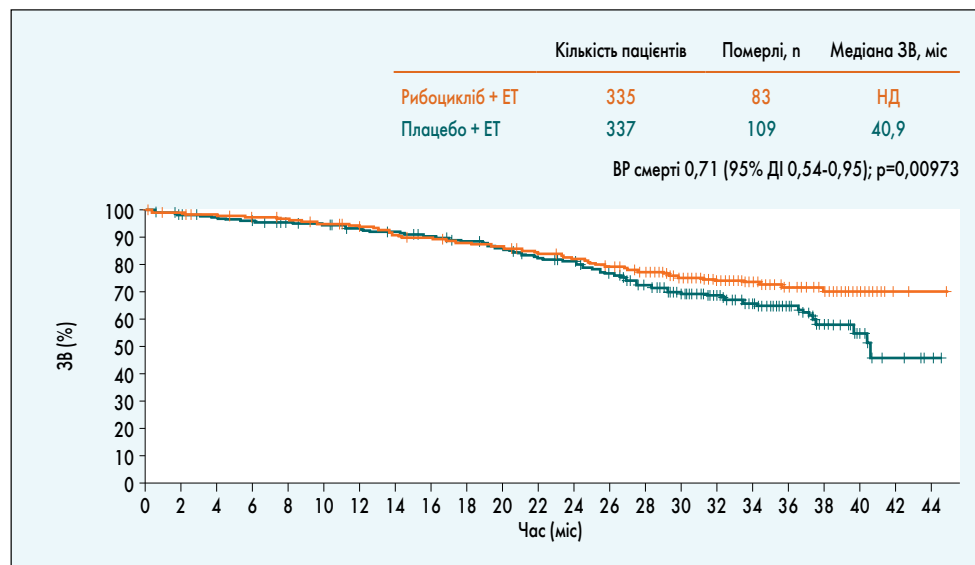


Рис. 5. Розрахунок ЗВ за методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-7

пацієнток (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).

Профіль безпеки рибоциклібу був зів'язаний із таким в інших дослідженнях. Нейтропенія 3-4 ступеня тяжкості була зафіксована у 63,5% пацієнток, гепатотоксичність – в 11%, а подовження інтервалу Q-T – у 1,8% (D. Tripathy et al., 2018).

Враховуючи можливу кардіологічну токсичність препарату, під час терапії рибоциклібом рекомендовано проводити моніторинг електрокардіографічних показників, зокрема до лікування, через 2 тижні від ініціювання першого циклу та перед початком наступного циклу. Слід контролювати рівні калію, кальцію, фосфору та магнію перед кожним циклом лікування впродовж 6 міс. Перед початком лікування рекомендовано провести ехокардіографію, при цьому рибоцикліб можна призначати за умови, що фракція викиду лівого шлуночка становить не менше 55%.

Інгібітори CDK 4/6 не застосовують для лікування пацієнток, які впродовж останніх 3 міс перенесли гострий інфаркт міокарда, при серцевій недостатності ПБ та вище (клас 2-3 за NYHA), інтервали Q-T понад 450 мс, при неконтрольованих аритміях та нестабільній стенокардії.

Також потрібно пам'ятати про токсичність інгібіторів CDK 4/6 для легень, яка може проявлятися розвитком інтерстиціальної хвороби легень або пневмонією. Комп'ютерну томографію органів грудної клітки слід проводити перед лікуванням та надалі з інтервалом 8 тижнів. Тимчасової відміни інгібіторів CDK 4/6 та редуції дози на 1 рівень (до 400 мг на добу) потребує пневмонія 2 ступеня, а при пневмонії 3 ступеня препарати цієї групи відмінюють назавжди.

Стосовно побічних проявів з боку шкіри, то при реакції 2 ступеня, коли ділянка ураження займає 10-30% площі тіла, застосування препарату переривають та відновлюють терапію після зменшення вираженості реакції до 1 ступеня, знижуючи при цьому дозу до 400 мг на добу. Про 3 ступінь тяжкості свідчить ураження понад 30% площі тіла, що супроводжується системними проявами, такими як лихоманка, гіпотензія, біль у суглобах і м'язах, зміни у загальному аналізі крові. У такому разі інгібітори CDK 4/6 відмінюють назавжди.

Нейтропенія 1-2 ступеня корекції дози не потребує, проте щотижня рекомендовано оцінювати показники загального аналізу крові. При нейтропенії 3 ступеня прийом інгібіторів CDK 4/6 переривають, а при досягненні 2 ступеня – відновлюють у попередній дозі 600 мг на добу із щотижневою оцінкою показників загального аналізу крові. Проте при повторному виникненні епізоду нейтропенії 3 ступеня та при нейтропенії 4 ступеня дозу знижують до 400 мг на добу. Фебрильна нейтропенія 3 ступеня потребує переривання прийому препарату до підвищення рівня нейтрофілів до $1,0 \times 10^9$, після чого його застосування відновлюють у дозі 400 мг на добу.

Вживання їжі на всмоктування інгібіторів CDK 4/6 не впливає. Застосування сильних інгібіторів CYP3A4 (klarитроміцин, кетоназол, ітраконазол, грейпфрутовий сік тощо) посилює ефект інгібіторів CDK 4/6. Прийом рибоциклібу посилює ефект фентанілу, еверолімусу, циклоспорину й ерготаміну, а його комбінація з аміодароном, klarитроміцином, галоперидолом, метадолом, моксифлоксацином та ондансетроном посилює вплив на інтервал Q-T. Прийом інгібіторів протонної помпи зменшує всмоктування інгібіторів CDK 4/6, а індукторів CYP3A4 (карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин і звіробій) знижує рівень інгібіторів CDK 4/6 у плазмі крові.

Таким чином, **Кіскалі** (рибоцикліб) показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок із місцево-поширеним або метастатичним РГЗ з позитивним статусом ER та негативним статусом HER2 як початкова ЕТ або для лікування пацієнток, які попередньо отримували ЕТ. У жінок в пре- або перименопаузі ЕТ слід проводити у комбінації з агоністом лютетінізуючого гормону релізінг-гормону.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Більше матеріалів тут:





Після встановлення діагнозу
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ III ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА** та агоністом ЛГРГ
 як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
 як терапія першої або
 другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА** як терапія
 першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосіклібу суцукнат, що еквівалентно рибосіклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики. Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортів P-гр. BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі слід проводити тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомляється про токсичний епідермальний некроліз. Рибосікліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосіклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію. **Термін придатності.** 3 роки. **Упаковка.** 1. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. 2. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon D.J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.