МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ибранса

Капсулы 75 мг, 100 мг, 125 мг.

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 310518 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Палбоциклиб представляет собой принимаемый перорально, высоко селективный, обратимый низкомолекулярный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав множества сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. Ингибируя CDK4/6, палбоциклиб подавляет	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Палбоциклиб представляет собой принимаемый перорально, высоко селективный, обратимый низкомолекулярный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав множества сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. Ингибируя CDK4/6, палбоциклиб подавляет

ЛП-003878-310518

пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности, против ER-положительного (положительного по рецептору эстрогена) рака молочной железы. Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления препарата и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения. Исследования *in vitro* на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли.	пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности, против ER-положительного (положительного по рецептору эстрогена) рака молочной железы. Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления препарата и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения. Исследования *in vitro* на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли.

ЛП-003878-310518

Это подтверждает участие задержки пролиферации, связанной со старением клетки, в качестве одного из механизмов, обеспечивающих противоопухолевую эффективность комбинированного действия палбоциклиба и антагониста ER на моделях ER-положительного рака молочной железы.	Это подтверждает участие задержки пролиферации, связанной со старением клетки, в качестве одного из механизмов, обеспечивающих противоопухолевую эффективность комбинированного действия палбоциклиба и антагониста ER на моделях ER-положительного рака молочной железы.
Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с летрозолом по сравнению с терапией летрозолом была оценена в международном мультицентровом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании у женщин с положительным гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), которые не получали предшествующую системную терапию по поводу метастатического рака молочной железы.	Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с летрозолом по сравнению с терапией летрозолом была оценена в международном мультицентровом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании у женщин с положительным гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), которые не получали предшествующую системную терапию по поводу метастатического рака молочной железы.
Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с фулвестратном по сравнению с терапией фулвестрантом в сочетании с плацебо была оценена в международном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании у женщин, независимо от их менопаузального статуса, с раком молочной железы, положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), болезнь	Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с фулвестратном по сравнению с терапией фулвестрантом в сочетании с плацебо была оценена в международном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании у женщин, независимо от их менопаузального статуса, с раком молочной железы, положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), болезнь

111141

ЛП-003878-310518

которых прогрессировала после предшествующей эндокринной терапии.	которых прогрессировала после предшествующей эндокринной терапии.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Фармакокинетика палбоциклиба была описана на пациентах с солидными опухолями, включая распространенный рак молочной железы, и на здоровых добровольцах.	Фармакокинетика палбоциклиба была описана на пациентах с солидными опухолями, включая распространенный рак молочной железы, и на здоровых добровольцах.
Всасывание	*Всасывание*
Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) палбоциклиба в целом достигается через 4-8 часов (T_{max}) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой «концентрация время» (AUC) и C_{max} в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5–4,2).	Значение максимальной концентрации (C_{max}) палбоциклиба в целом достигается через 6-12 часов (T_{max}) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой «концентрация время» (AUC) и C_{max} в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5–4,2).
Влияние приема пищи	*Влияние приема пищи*
При приеме натощак приблизительно в 13 % популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими.	При приеме натощак приблизительно в 13 % популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе популяции, но не менял

ЛП-003878-310518

Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе популяции, но не менял экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натощак, значения AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба повышались на 21 % и 38 % при приеме с пищей с высоким содержанием жира, на 12 % и 27 % при приеме с пищей с низким содержанием жира и на 13 % и 24 %, если пищу с умеренным содержанием жира принимали за 1 час до и через 2 часа после приема палбоциклиба. Кроме того, прием пищи существенно снижал вариабельность результатов определения экспозиции палбоциклиба как между разными участниками, так и у одного и того же участника. Исходя из этих результатов, палбоциклиб следует принимать вместе с пищей. *Распределение* Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85 %, при этом в диапазоне концентраций 500-5000 нг/мл зависимости от концентрации не наблюдалось. Среднее значение свободной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее	экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натощак, значения AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба повышались на 21 % и 38 % при приеме с пищей с высоким содержанием жира, на 12 % и 27 % при приеме с пищей с низким содержанием жира и на 13 % и 24 %, если пищу с умеренным содержанием жира принимали за 1 час до и через 2 часа после приема палбоциклиба. Кроме того, прием пищи существенно снижал вариабельность результатов определения экспозиции палбоциклиба как между разными участниками, так и у одного и того же участника. Исходя из этих результатов, палбоциклиб следует принимать вместе с пищей. *Распределение* Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85 %, при этом в диапазоне концентраций 500-5000 нг/мл зависимости от концентрации не наблюдалось. Среднее значение свободной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25 %).

ЛП-003878-310518

кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25 %). *Метаболизм* Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивному метаболическому превращению в печени. После приема внутрь разовой дозы 125 мг [^{14}C]-палбоциклиба у человека основные пути первичного метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование служили минорными путями. Палбоциклиб был основным циркулирующим в плазме крови соединением, связанным с препаратом. Основным циркулирующим метаболитом был конъюгат палбоциклиба с глюкуроновой кислотой, хотя он составлял всего 1,5 % от введенной дозы в выделениях организма. Большинство материала было выведено как метаболиты. В кале основным компонентом, связанным с препаратом, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, который составлял 25,8 % от введенной дозы. Исследования *in vitro* с использованием гепатоцитов человека, цитозольной фракции и фракции S9 клеток печени и рекомбинантных ферментов сульфотрансфераз (SULT) показали, что в метаболизме палбоциклиба в основном участвуют изофермент CYP3A и SULT2A1. *Элиминация*	*Метаболизм* Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивному метаболическому превращению в печени. После приема внутрь разовой дозы 125 мг [^{14}C]-палбоциклиба у человека основные пути первичного метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование служили минорными путями. Палбоциклиб был основным циркулирующим в плазме крови соединением, связанным с препаратом. Основным циркулирующим метаболитом был конъюгат палбоциклиба с глюкуроновой кислотой, хотя он составлял всего 1,5 % от введенной дозы в выделениях организма. Большинство материала было выведено как метаболиты. В кале основным компонентом, связанным с препаратом, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, который составлял 25,8 % от введенной дозы. Исследования *in vitro* с использованием гепатоцитов человека, цитозольной фракции и фракции S9 клеток печени и рекомбинантных ферментов сульфотрансфераз (SULT) показали, что в метаболизме палбоциклиба в основном участвуют изофермент CYP3A и SULT2A1. *Элиминация* У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее кажущегося перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63,08 л/ч, а средний период полувыведения из

ЛП-003878-310518

У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее кажущегося перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63,08 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часа. У 6 здоровых добровольцев мужского пола, получивших разовую пероральную дозу [^{14}C]-палбоциклиба, среднее количество от 91,6 % от суммарной введенной радиоактивно меченой дозы было выведено через 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % от дозы), и 17,5 % дозы выводилось через почки. Выведенный в неизменном виде палбоциклиб, составлял в кале и моче 2,3 % и 6,9 % введенной дозы соответственно.	плазмы крови равнялся 28,8 часа. У 6 здоровых добровольцев мужского пола, получивших разовую пероральную дозу [^{14}C]-палбоциклиба, среднее количество от 91,6 % от суммарной введенной радиоактивно меченой дозы было выведено через 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % от дозы), и 17,5 % дозы выводилось через почки. Выведенный в неизменном виде палбоциклиб, составлял в кале и моче 2,3 % и 6,9 % введенной дозы соответственно.
Возраст, пол и масса тела	*Возраст, пол и масса тела*
На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа половая принадлежность не оказывала влияния на экспозицию палбоциклиба, а также возраст и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию палбоциклиба.	На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа половая принадлежность не оказывала влияния на экспозицию палбоциклиба, а также возраст и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию палбоциклиба.
Применение у детей	*Применение у детей*
Фармакокинетика палбоциклиба у пациентов в возрасте 18 лет и младше не исследовалась.	Фармакокинетика палбоциклиба у пациентов в возрасте 18 лет и младше не исследовалась.
Применение у пожилых пациентов	*Применение у пожилых пациентов*
Не было отмечено различий в безопасности или эффективности у	Не было отмечено различий в безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.
	Нарушение функции печени
	Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различной

111141

ЛП-003878-310518

пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Нарушение функции печени

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различной степенью нарушения функции печени показывают, что экспозиция свободного палбоциклиба (свободная AUC_{inf}) снижалась на 17 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и увеличивалась на 34 % и на 77 % у пациентов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Пиковая экспозиция свободного палбоциклиба (свободная C_{max}) увеличивалась на 7 %, 38 % и 72 % при нарушении функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 40 пациентов имелось легкое нарушение функции печени по классификации Национального института онкологии (общий билирубин ≤ верхней границы нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) > ВГН или общий

степенью нарушения функции печени показывают, что экспозиция свободного палбоциклиба (свободная AUC_{inf}) снижалась на 17 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и увеличивалась на 34 % и на 77 % у пациентов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Пиковая экспозиция свободного палбоциклиба (свободная C_{max}) увеличивалась на 7 %, 38 % и 72 % при нарушении функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 40 пациентов имелось легкое нарушение функции печени по классификации Национального института онкологии (общий билирубин ≤ верхней границы нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) > ВГН или общий билирубин > 1,0–1,5 × ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба.

Нарушение функции почек

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различными

ЛП-003878-310518

билирубин > 1,0–1,5 × ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба.*Нарушение функции почек* Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различными степенями нарушения функции почек показывают, что общая экспозиция палбоциклиба (AUC_{inf}) увеличивалась на 39 %, 42 % и 31% при нарушении функции почек легкой (60 мл/мин ≤КК < 90 мл/мин), умеренной (30 мл/мин ≤КК < 60 мл/мин) и тяжелой степени (КК< 30 мл/мин) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек (КК ≥90 мл/мин). Пиковая экспозиция палбоциклиба (C_{max}) увеличивалась на 17 %, 12 %, и 15 % при нарушении функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 73 пациентов имелось легкое нарушение функции почек и у 29 пациентов было умеренное нарушение функции почек, нарушение функции почек легкой и умеренной степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба. Фармакокинетику палбоциклиба у пациентов, которым требовался гемодиализ, не исследовали.	степенями нарушения функции почек показывают, что общая экспозиция палбоциклиба (AUC_{inf}) увеличивалась на 39 %, 42 % и 31% при нарушении функции почек легкой (60 мл/мин ≤КК < 90 мл/мин), умеренной (30 мл/мин ≤КК < 60 мл/мин) и тяжелой степени (КК< 30 мл/мин) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек (КК ≥90 мл/мин). Пиковая экспозиция палбоциклиба (C_{max}) увеличивалась на 17 %, 12 %, и 15 % при нарушении функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 73 пациентов имелось легкое нарушение функции почек и у 29 пациентов было умеренное нарушение функции почек, нарушение функции почек легкой и умеренной степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба. Фармакокинетику палбоциклиба у пациентов, которым требовался гемодиализ, не исследовали. *Электрофизиология сердца* Влияние палбоциклиба на коррегированную величину интервала QT было оценено используя согласованные во времени электрокардиограммы оценивающие изменения исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с

ЛП-003878-310518

Электрофизиология сердца Влияние палбоциклиба на коррегированную величину интервала QT было оценено используя согласованные во времени электрокардиограммы оценивающие изменения исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с раком молочной железы. Палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1).	раком молочной железы. Палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1).
Показания к применению Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-): - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию	**Показания к применению** Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-): - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (ЛГРГ).
Способ применения и дозы Препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей,	**Способ применения и дозы** Препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей,

ЛП-003878-310518

приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом в дозе 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла. В сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Перед началом и во время лечения препаратом Ибранса в сочетании с фулвестрантом, женщины в пери- и пременопаузе должны пройти курс лечения агонистом рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ) в соответствии с локальной клинической практикой. ***Модификации дозы***	приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом в дозе 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла. У женщин в пре- или перименопаузе назначение палбоциклиба в комбинации с летрозолом всегда необходимо сочетать с применением агониста ЛГРГ (см. раздел «Особые указания»). В сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время лечения палбоциклибом в сочетании с фулвестрантом, женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

ЛП-003878-310518

Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (также разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата Ибранса в случае нежелательных явлений

Уровень дозирования	Доза
Рекомендуемая доза	125 мг/сутки
Первое снижение дозы	100 мг/сутки
Второе снижение дозы	75 мг/сутки*

* Если требуется снижение дозы ниже 75 мг/сутки, следует отменить прием препарата.

Таблица 2. Модификация дозы препарата Ибранса при развитии гематологической токсичности[a]

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Ибранса и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов,

Модификации дозы

Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (также разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата Ибранса в случае нежелательных явлений

Уровень дозирования	Доза
Рекомендуемая доза	125 мг/сутки
Первое снижение дозы	100 мг/сутки
Второе снижение дозы	75 мг/сутки*

* Если требуется снижение дозы ниже 75 мг/сутки, следует отменить прием препарата.

Таблица 2. Модификация дозы препарата Ибранса при развитии гематологической токсичности[a]

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Ибранса и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении

ЛП-003878-310518

проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Степень тяжести по CTCAE	**Модификации дозы**
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
3-я степень [a]	1-ый день цикла: Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести ≤ 2 и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до ≤ 2, начать следующий цикл *в прежней дозе.* 15-ый день первых двух циклов: • Если на 15 день степень тяжести – 3, продолжайте прием Ибранса в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день. • Если на 22 день степень тяжести – 4, См. раздел «4-я степень» ниже Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии.
3-я степень АЧН[6] (500 – < 1000 мм3) + лихорадка ≥ 38,5 °С и/или инфекция	В любое время: Необходимо отменить препарат Ибранса до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4-я степень [a]	В любое время: Необходимо отменить препарат Ибранса до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0 (1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм^3; 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм^3; 3 выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Степень тяжести по CTCAE	**Модификации дозы**
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
3-я степень [a]	1-ый день цикла: Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести ≤ 2 и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до ≤ 2, начать следующий цикл *в прежней дозе.* 15-ый день первых двух циклов: • Если на 15 день степень тяжести – 3, продолжайте прием Ибранса в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день. • Если на 22 день степень тяжести – 4, См. раздел «4-я степень» ниже Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии.
3-я степень АЧН[6] (500 – < 1000 мм3) + лихорадка ≥ 38,5 °С и/или инфекция	В любое время: Необходимо отменить препарат Ибранса до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4-я степень [a]	В любое время: Необходимо отменить препарат Ибранса до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0 (1 степень –

ЛП-003878-310518

степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3).

АЧН – абсолютное число нейтрофилов; CTCAE – Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE); НГН – нижняя граница нормы.

[а] Таблица относится ко всем гематологическим реакциям за исключением лимфопении (если она не относится к клиническим проявлениям, например, оппортунистических инфекций).

[б] АЧН: 1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм^3, 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм^3;

3 степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3

Таблица 3. Модификация дозы препарата Ибранса при развитии негематологической токсичности

Степень тяжести по CTCAE	Модификации дозы
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
Негематологические токсические явления ≥ 3-й степени (если они сохраняются несмотря на проведенное лечение)	Прекратить прием препарата до улучшения состояния до: ≤ 1-й степени; ≤ 2-й степени (если явления не представляют риска для безопасности пациента). Возобновите лечение с более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0.

CTCAE = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений

Модификация дозы при совместном применении с мощными

АЧН < НГН – 1500/мм^3; 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм^3; 3 степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3).

АЧН – абсолютное число нейтрофилов; CTCAE – Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE); НГН – нижняя граница нормы.

[а] Таблица относится ко всем гематологическим реакциям за исключением лимфопении (если она не относится к клиническим проявлениям, например, оппортунистических инфекций).

[б] АЧН: 1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм^3, 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм^3;

3 степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3

Таблица 3. Модификация дозы препарата Ибранса при развитии негематологической токсичности

Степень тяжести по CTCAE	Модификации дозы
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
Негематологические токсические явления ≥ 3-й степени (если они сохраняются несмотря на проведенное лечение)	Прекратить прием препарата до улучшения состояния до: ≤ 1-й степени; ≤ 2-й степени (если явления не представляют риска для безопасности пациента). Возобновите лечение с более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0.

CTCAE = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений

ЛП-003878-310518

ингибиторами изофермента CYP3A Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A. Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента CYP3A прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента CYP3A дозу препарата Ибранса следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента CYP3A). Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). ***Особые группы пациентов*** *Пациенты пожилого возраста* Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»). *Применение у детей*	Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A. Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента CYP3A прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента CYP3A дозу препарата Ибранса следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента CYP3A). Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). ***Особые группы пациентов*** *Пациенты пожилого возраста* Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).

ЛП-003878-310518

Безопасность и эффективность препарата Ибранса у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. *Нарушение функции печени* Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Ибранса у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел «Фармакокинетика»). *Нарушение функции почек* Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК ≥15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).	*Применение у детей* Безопасность и эффективность препарата Ибранса у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. *Нарушение функции печени* Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Ибранса у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел «Фармакокинетика»). *Нарушение функции почек* Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК ≥15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).
Побочное действие В рамках клинических исследований снижение дозы в связи с развитием нежелательных явлений любой степени тяжести проводилось у 15,2 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Полная отмена препарата, связанная с развитием нежелательных явлений, была отмечена у 3,3 %	**Побочное действие** В рамках клинических исследований снижение дозы в связи с развитием нежелательных явлений любой степени тяжести проводилось у 15,2 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Полная отмена препарата, связанная с развитием нежелательных явлений, была отмечена у 3,3 %

ЛП-003878-310518

пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Ниже перечислены побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований.

Таблица 4. Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях

Класс систем органов	**Очень часто ≥ 1/10**	**Часто ≥ 1/100 и < 1/10**	**Нечасто** ≥1/1000 и <1/100
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции[а]		
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	Нейтропения[б] Лейкопения[в] Тромбоцитопения[г] Анемия[д]		Фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения Увеличенное	

пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Ниже перечислены побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований.

Таблица 4. Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях

Класс систем органов	**Очень часто ≥ 1/10**	**Часто ≥ 1/100 и < 1/10**	**Нечасто** ≥1/1000 и <1/100
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции[а]		
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	Нейтропения[б] Лейкопения[в] Тромбоцитопения[г] Анемия[д]		Фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения Увеличенное	

ЛП-003878-310518

		слезотечение Сухость глаз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Пониженный аппетит		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Дисгевзия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Стоматит[e] Тошнота Диарея Рвота Запор		

		слезотечение Сухость глаз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Пониженный аппетит		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Дисгевзия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Стоматит[e] Тошнота Диарея Рвота Запор		

ЛП-003878-310518

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь[ж] Алопеция	Сухость кожных покровов	
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Утомляемость	Общая слабость Гипертермия	
Лабораторные показатели		Увеличение АЛТ Увеличение АСТ	

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

Обобщенные термины:

а. Термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов «Инфекции и инвазии».

б. Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь[ж] Алопеция	Сухость кожных покровов	
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Утомляемость Общая слабость Гипертермия		
Лабораторные показатели		Увеличение АЛТ Увеличение АСТ	

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

Обобщенные термины:

з. Термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов «Инфекции и инвазии».

и. Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов.

ЛП-003878-310518

в. Термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови. г. Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита. д. Термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов. е. Термин «стоматит» включает следующие ПТ: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит. ж. Термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит. Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, , алопеция и диарея.	к. Термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови. л. Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита. м. Термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов. н. Термин «стоматит» включает следующие ПТ: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит. о. Термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит. Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, , алопеция и диарея. В клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3 снижение дозы препарата вследствие развития нежелательных реакций любой

ЛП-003878-310518

В клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3 снижение дозы препарата вследствие развития нежелательных реакций любой степени потребовалось 34,4% пациентов, получавших препарат ИБРАНСА в любой комбинации Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 4,1% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации в клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3. Самыми частыми (>_1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, были инфекции (4,6 %) и фебрильная нейтропения (1,3%) Самыми частыми (>_1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, были инфекции (4,1 %) и нейтропения (1,2%).	степени потребовалось 34,4% пациентов, получавших препарат ИБРАНСА в любой комбинации Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 4,1% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации в клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3. Самыми частыми (>_1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, были инфекции (4,6 %) и фебрильная нейтропения (1,3%) Самыми частыми (>_1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, были инфекции (4,1 %) и нейтропения (1,2%).
Особые указания *Нейтропения* В клинических исследованиях препарата Ибранса наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов. У пациентов принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (Paloma-1, Paloma-2) или фулвестрантом (Paloma-3) отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % соответственно.	**Особые указания** *Женщины в пре- или перименопаузе* При назначении препарата Ибранса в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при

ЛП-003878-310518

Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (12-700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Ибранса и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых развивается 3-я или 4-я степень нейтропении, рекомендуется прекращение приема препарата, снижение дозы или перенос приема в начальном цикле терапии. *Инфекции* Поскольку препарат Ибранса обладает способностью подавлять функции костного мозга, он может быть причиной предрасположенности пациентов к инфекциям. Случаи инфекций любой степени тяжести в большей степени были отмечены у пациентов, получавших препарат Ибранса с	одновременном назначении агониста ЛГРГ. *Нейтропения* В клинических исследованиях препарата Ибранса наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов. У пациентов принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (Paloma-1, Paloma-2) или фулвестрантом (Paloma-3) отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % соответственно. Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (12-700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Ибранса и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых развивается 3-я или 4-я степень нейтропении,

ЛП-003878-310518

летрозолом или фулвестрант (54,7%) по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (36,9%). У 4,4% и 0,7% пациентов, получающих палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (2,5 % и 0% соответственно). Следует проводить мониторинг состояния пациентов с целью выявления симптомов инфекции. При необходимости следует назначить соответствующую лекарственную терапию (см. раздел «Побочное действие»). Врачи должны проинформировать пациентов о необходимости срочно сообщать о любых эпизодах лихорадки. *Легочная эмболия* В клинических исследованиях были отмечены случаи легочной эмболии в большей степени у пациентов, получавших препарат Ибранса с летрозолом (5 %) по сравнению с пациентами, получающими летрозол в виде монотерапии. Необходимо проведение мониторинга пациентов с целью выявления симптомов легочной эмболии и, в случае необходимости, соответствующая лекарственная терапия. *Репродуктивная функция*	рекомендуется прекращение приема препарата, снижение дозы или перенос приема в начальном цикле терапии. *Инфекции* Поскольку препарат Ибранса обладает способностью подавлять функции костного мозга, он может быть причиной предрасположенности пациентов к инфекциям. Случаи инфекций любой степени тяжести в большей степени были отмечены у пациентов, получавших препарат Ибранса с летрозолом или фулвестрант (54,7%) по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (36,9%). У 4,4% и 0,7% пациентов, получающих палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (2,5 % и 0% соответственно). Следует проводить мониторинг состояния пациентов с целью выявления симптомов инфекции. При необходимости следует назначить соответствующую лекарственную терапию (см. раздел «Побочное действие»). Врачи должны проинформировать пациентов о необходимости срочно сообщать о любых эпизодах лихорадки. *Легочная эмболия* В клинических исследованиях были отмечены случаи легочной

ЛП-003878-310518

Клинические данные о воздействии палбоциклиба на репродуктивную функцию у женщин отсутствуют. Мужчинам перед началом лечения препаратом Ибранса следует рассмотреть возможность консервации спермы. ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*** Исследования по влиянию препарата Ибранса на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, которые при приеме препарата Ибранса испытывают утомляемость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.	эмболии в большей степени у пациентов, получавших препарат Ибранса с летрозолом (5 %) по сравнению с пациентами, получающими летрозол в виде монотерапии. Необходимо проведение мониторинга пациентов с целью выявления симптомов легочной эмболии и, в случае необходимости, соответствующая лекарственная терапия. *Репродуктивная функция* Клинические данные о воздействии палбоциклиба на репродуктивную функцию у женщин отсутствуют. Мужчинам перед началом лечения препаратом Ибранса следует рассмотреть возможность консервации спермы. ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*** Исследования по влиянию препарата Ибранса на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, которые при приеме препарата Ибранса испытывают утомляемость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

Руководитель отдела регистрации инновационных продуктов С.А. Осипова

МЗ РФ ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000007 НЦЭСМП

Общество с ограниченной ответственностью «Новые инновационные технологии» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов * МОСКВА *

ЛП-003878-310518