

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рисарг

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия
Общество с ограниченной ответственностью
«СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»), Россия

Изменение № 3

Дата внесения изменения «03» 02 2022 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Механизм действия Рибоциклиб – селективный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Эти киназы активизируются при образовании комплекса с D-циклинами и играют основную роль в сигнальных	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Механизм действия Рибоциклиб – селективный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Эти киназы активизируются при образовании комплекса с D-циклинами и играют основную роль в сигнальных

Старая редакция	Новая редакция
путях, регулирующих клеточный цикл и пролиферацию клеток. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессию клеточного цикла путем фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb). <i>In vitro</i> рибоциклиб подавлял фосфорилирование белка Rb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1 и снижению пролиферации клеток в клеточных линиях рака молочной железы. <i>In vivo</i> монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, коррелируя с ингибированием фосфорилирования белка Rb. В исследованиях <i>in vivo</i> с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом рака молочной железы положительного по рецепторам эстрогена, комбинация рибоциклиба и ингибиторов ароматазы (например, летрозол) приводила к более выраженному ингибированию опухолевого роста по сравнению с каждым препаратом в отдельности. После прекращения применения препарата возобновление опухолевого роста отмечалось через 33 дня. Кроме того, оценивалась противоопухолевая активность комбинации рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом в исследованиях <i>in vivo</i> у иммунодефицитных мышей, несущих ксенотрансплантанты эстроген-обогащенного рака молочной железы ZR751. Комбинация	путях, регулирующих клеточный цикл и пролиферацию клеток. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессию клеточного цикла путем фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb). <i>In vitro</i> рибоциклиб подавлял фосфорилирование белка Rb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1 и снижению пролиферации клеток в клеточных линиях рака молочной железы. <i>In vivo</i> монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, коррелируя с ингибированием фосфорилирования белка Rb. В исследованиях <i>in vivo</i> с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом рака молочной железы положительного по рецепторам эстрогена, комбинация рибоциклиба и ингибиторов ароматазы (например, летрозол) приводила к более выраженному ингибированию опухолевого роста по сравнению с каждым препаратом в отдельности. После прекращения применения препарата возобновление опухолевого роста отмечалось через 33 дня. Кроме того, оценивалась противоопухолевая активность комбинации рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом в исследованиях <i>in vivo</i> у иммунодефицитных мышей, несущих ксенотрансплантанты эстроген-обогащенного рака молочной железы ZR751. Комбинация

Старая редакция	Новая редакция
рибоциклиба и фулвестранта приводила к полному ингибированию опухолевого роста. Фармакодинамика По данным биохимического анализа рибоциклиб ингибирует ферментные комплексы CDK4/циклин-D1 и CDK6/циклин-D3 в концентрации 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкмоль (16,9 нг/мл), которая обеспечивает 50% ингибирование (IC₅₀) соответственно.	рибоциклиба и фулвестранта приводила к полному ингибированию опухолевого роста. Фармакодинамика По данным биохимического анализа рибоциклиб ингибирует ферментные комплексы CDK4/циклин-D1 и CDK6/циклин-D3 в концентрации 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкмоль (16,9 нг/мл), которая обеспечивает 50% ингибирование (IC₅₀) соответственно.
В исследованиях на клеточных линиях рибоциклиб ингибирует CDK4/6-опосредованное фосфорилирование белка Rb при средней IC₅₀, составляющей 0,06 мкмоль (26 нг/мл). Рибоциклиб останавливает прогрессию клеточного цикла в фазе G1/S при средней IC₅₀, составляющей 0,11 мкмоль (47,8 нг/мл) (определено методом проточной цитометрии). Рибоциклиб также ингибирует пролиферацию клеток при значении IC₅₀, составляющем 0,8 мкмоль (34,8 нг/мл) (оценено по степени интеркаляции бромодезоксиуридина (BrdU)). Сходные значения IC₅₀, полученные при анализах целевой модуляции, клеточного цикла и пролиферативной активности подтверждают, что блокада фосфорилирования белка Rb рибоциклибом непосредственно приводит к остановке перехода клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу с последующим ингибированием пролиферации клеток. При	В исследованиях на клеточных линиях рибоциклиб ингибирует CDK4/6-опосредованное фосфорилирование белка Rb при средней IC₅₀, составляющей 0,06 мкмоль (26 нг/мл). Рибоциклиб останавливает прогрессию клеточного цикла в фазе G1/S при средней IC₅₀, составляющей 0,11 мкмоль (47,8 нг/мл) (определено методом проточной цитометрии). Рибоциклиб также ингибирует пролиферацию клеток при значении IC₅₀, составляющем 0,8 мкмоль (34,8 нг/мл) (оценено по степени интеркаляции бромодезоксиуридина (BrdU)). Сходные значения IC₅₀, полученные при анализах целевой модуляции, клеточного цикла и пролиферативной активности подтверждают, что блокада фосфорилирования белка Rb рибоциклибом непосредственно приводит к остановке перехода клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу с последующим ингибированием пролиферации клеток. При

Старая редакция	Новая редакция
анализе на панели клеточных линий рака молочной железы с известным статусом рецепторов эстрогена (ER), рибоциклиб демонстрировал более высокую эффективность в отношении клеточных линий с ER-положительным статусом, чем с ER-отрицательным. <i>Электрофизиология сердца</i> Для оценки влияния рибоциклиба на интервал QTc у пациентов с распространенным раком были собраны серии электрокардиограмм (ЭКГ), проведенных трижды после применения однократной дозы при достижении равновесного состояния. Анализ взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики проводился, в общей сложности, у 997 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в диапазоне доз от 50 до 1200 мг, включая 193 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в дозе 600 мг. Данный анализ позволил предположить, что рибоциклиб вызывал зависимое от концентрации увеличение интервала QTc. После приема рибоциклиба в рекомендуемой дозе 600 мг в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рассчитанное среднее изменение QTcF относительно исходного значения составляло 22,00 msec [90% Доверительный Интервал (ДИ): 20,56, 23,44] и 23,7 msec [90% ДИ: 22,31, 25,08],	анализе на панели клеточных линий рака молочной железы с известным статусом рецепторов эстрогена (ER), рибоциклиб демонстрировал более высокую эффективность в отношении клеточных линий с ER-положительным статусом, чем с ER-отрицательным. <i>Электрофизиология сердца</i> Для оценки влияния рибоциклиба на интервал QTc у пациентов с распространенным раком были собраны серии электрокардиограмм (ЭКГ), проведенных трижды после применения однократной дозы при достижении равновесного состояния. Анализ взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики проводился, в общей сложности, у 997 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в диапазоне доз от 50 до 1200 мг, включая 193 пациентов, получавших лечение рибоциклибом в дозе 600 мг. Данный анализ позволил предположить, что рибоциклиб вызывал зависимое от концентрации увеличение интервала QTc. После приема рибоциклиба в рекомендуемой дозе 600 мг в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рассчитанное среднее изменение QTcF относительно исходного значения составляло 22,00 msec [90% Доверительный Интервал (ДИ): 20,56, 23,44] и 23,7 msec [90% ДИ: 22,31, 25,08],

Старая редакция	Новая редакция
соответственно, по сравнению с 34,7 мсек [90% ДИ: 31,64, 37,78] для комбинации рибоциклиба с тамоксифеном при геометрическом среднем значении максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) в равновесном состоянии (см. раздел «С осторожностью»).	соответственно, по сравнению с 34,7 мсек [90% ДИ: 31,64, 37,78] для комбинации рибоциклиба с тамоксифеном при геометрическом среднем значении максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) в равновесном состоянии (см. раздел «С осторожностью»).
Фармакокинетика Фармакокинетические параметры рибоциклиба были изучены у пациентов с распространенными солидными опухолями или лимфомами после приема внутрь суточных доз от 50 мг до 1200 мг. Здоровые добровольцы получали перорально однократные дозы в диапазоне от 400 мг до 600 мг или повторные дозы 400 мг ежедневно (8 дней).	Фармакокинетика Фармакокинетические параметры рибоциклиба были изучены у пациентов с распространенными солидными опухолями или лимфомами после приема внутрь суточных доз от 50 мг до 1200 мг. Здоровые добровольцы получали перорально однократные дозы в диапазоне от 400 мг до 600 мг или повторные дозы 400 мг ежедневно (8 дней).
Всасывание После приема внутрь рибоциклиба у пациентов с распространенными солидными опухолями и лимфомами $C_{\max}$ рибоциклиба в плазме крови достигалась через 1-4 часа (время достижения максимальной концентрации, $T_{\max}$). Наблюдалось небольшое сверхпропорциональное увеличение экспозиции ($C_{\max}$ и площади под кривой “концентрация-время” (AUC)) рибоциклиба в изучаемом диапазоне доз (от 50 мг до 1200 мг). После повторного приема 1 раз/сут равновесное состояние обычно достигалось через 8 дней, рибоциклиб аккумулировал со средним геометрическим	Всасывание После приема внутрь рибоциклиба у пациентов с распространенными солидными опухолями и лимфомами $C_{\max}$ рибоциклиба в плазме крови достигалась через 1-4 часа (время достижения максимальной концентрации, $T_{\max}$). Наблюдалось небольшое сверхпропорциональное увеличение экспозиции ($C_{\max}$ и площади под кривой “концентрация-время” (AUC)) рибоциклиба в изучаемом диапазоне доз (от 50 мг до 1200 мг). После повторного приема 1 раз/сут равновесное состояние обычно достигалось через 8 дней, рибоциклиб аккумулировал со средним геометрическим

Старая редакция	Новая редакция
отношением, составляющим 2,51 (диапазон: от 0,972 до 6,40).	отношением, составляющим 2,51 (диапазон: от 0,972 до 6,40).
<i>Влияние пищи</i>	<i>Влияние пищи</i>
По сравнению с приемом натощак, прием внутрь рибоциклиба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в однократной дозе 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира, не оказывает влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба ($C_{\max}$ среднее геометрическое отклонение (СГО): 1,00; 90% ДИ: 0,898, 1,11; $AUC_{\inf}$ СГО: 1,06; 90%ДИ: 1,01, 1,12) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	По сравнению с приемом натощак, прием внутрь рибоциклиба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в однократной дозе 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира, не оказывает влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба ($C_{\max}$ среднее геометрическое отклонение (СГО): 1,00; 90% ДИ: 0,898, 1,11; $AUC_{\inf}$ СГО: 1,06; 90% ДИ: 1,01, 1,12) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
<i>Распределение</i>	<i>Распределение</i>
Связывание рибоциклиба с белками плазмы крови человека <i>in vitro</i> составляло приблизительно 70% и не зависело от концентрации (от 10 нг/мл до 10 000 нг/мл). Рибоциклиб равномерно распределялся между эритроцитами и плазмой крови со средним отношением кровь/плазма <i>in vivo</i> 1,04. По данным анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) составлял 1090 л.	Связывание рибоциклиба с белками плазмы крови человека <i>in vitro</i> составляло приблизительно 70% и не зависело от концентрации (от 10 нг/мл до 10 000 нг/мл). Рибоциклиб равномерно распределялся между эритроцитами и плазмой крови со средним отношением кровь/плазма <i>in vivo</i> 1,04. По данным анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) составлял 1090 л.
<i>Метаболизм</i>	<i>Метаболизм</i>
В исследованиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показано, что у человека рибоциклиб подвергается экстенсивному метаболизму в печени главным образом при участии изофермента CYP3A4. После приема	В исследованиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показано, что у человека рибоциклиб подвергается экстенсивному метаболизму в печени главным образом при участии изофермента CYP3A4. После приема

Старая редакция	Новая редакция
рибоциклиба внутрь в однократной дозе 600 мг [¹⁴C] у человека пути первичного метаболизма рибоциклиба включали окисление (деалкилирование, С и/или N-оксигенацию, окисление (-2H)) и их комбинации. Первичные метаболиты рибоциклиба подвергались конъюгации путем N-ацетилирования, сульфатирования, связывания с цистеином, гликозилирования и глюкуронизации. Рибоциклиб был основным фармакологически активным соединением, присутствующим в плазме крови (43,5%). Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилирование) и M1 (вторичная глюкуронизация), на каждое представленное соединение приходилось 9,39%, 8,60% и 7,78% общей радиоактивности и 21,6%, 19,8% и 17,9% экспозиции рибоциклиба соответственно. Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена неизменным веществом, при этом циркулирующие метаболиты не имели существенного значения. Рибоциклиб подвергался экстенсивному метаболизму, количество неизменного вещества составляло 17,3% и 12,1% в кале и моче соответственно. Метаболит LEQ803 в значительном количестве определялся в кале, его количество составляло 13,9% и 3,74%	рибоциклиба внутрь в однократной дозе 600 мг [¹⁴C] у человека пути первичного метаболизма рибоциклиба включали окисление (деалкилирование, С и/или N-оксигенацию, окисление (-2H)) и их комбинации. Первичные метаболиты рибоциклиба подвергались конъюгации путем N-ацетилирования, сульфатирования, связывания с цистеином, гликозилирования и глюкуронизации. Рибоциклиб был основным фармакологически активным соединением, присутствующим в плазме крови (43,5%). Основные циркулирующие метаболиты: метаболит M13 (CCI284, N-гидроксилирование), M4 (LEQ803, N-деметилирование) и M1 (вторичная глюкуронизация), на каждое представленное соединение приходилось 9,39%, 8,60% и 7,78% общей радиоактивности и 21,6%, 19,8% и 17,9% экспозиции рибоциклиба соответственно. Клиническая активность (фармакологические свойства и безопасность) рибоциклиба была преимущественно обусловлена неизменным веществом, при этом циркулирующие метаболиты не имели существенного значения. Рибоциклиб подвергался экстенсивному метаболизму, количество неизменного вещества составляло 17,3% и 12,1% в кале и моче соответственно. Метаболит LEQ803 в значительном количестве определялся в кале, его количество составляло 13,9% и 3,74%

Старая редакция	Новая редакция
принятой дозы в кале и моче соответственно. Другие метаболиты определялись и в кале, и в моче в небольших количествах ($\leq 2,78\%$ принятой дозы). <i>Выведение</i> В равновесном состоянии при применении дозы 600 мг у пациентов с распространенным раком геометрическое среднее значение эффективного периода полувыведения из плазмы крови (на основании соотношения аккумуляции) составляло 32,0 часа (63% CV) и геометрическое среднее значение кажущегося клиренса (CL/F) при приеме внутрь составляло 25,5 л/ч (66% CV). Геометрическое среднее значение кажущегося конечного периода полувыведения рибоциклиба из плазмы крови ($T_{1/2}$) находится в пределах от 29,7 до 54,7 часов и геометрическое среднее значение CL/F рибоциклиба в диапазоне от 39,9 до 77,5 л/ч при дозе 600 мг во всех исследованиях у здоровых добровольцев. Рибоциклиб выводится главным образом через кишечник и в небольшой степени почками. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после приема однократной дозы [^{14}C] рибоциклиба, 91,7% общей введенной радиоактивной дозы определялось в течение 22 дней; в основном выведение происходило через кишечник (69,1%), 22,6% дозы выводилось почками.	принятой дозы в кале и моче соответственно. Другие метаболиты определялись и в кале, и в моче в небольших количествах ($\leq 2,78\%$ принятой дозы). <i>Выведение</i> В равновесном состоянии при применении дозы 600 мг у пациентов с распространенным раком геометрическое среднее значение эффективного периода полувыведения из плазмы крови (на основании соотношения аккумуляции) составляло 32,0 часа (63% CV) и геометрическое среднее значение кажущегося клиренса (CL/F) при приеме внутрь составляло 25,5 л/ч (66% CV). Геометрическое среднее значение кажущегося конечного периода полувыведения рибоциклиба из плазмы крови ($T_{1/2}$) находится в пределах от 29,7 до 54,7 часов и геометрическое среднее значение CL/F рибоциклиба в диапазоне от 39,9 до 77,5 л/ч при дозе 600 мг во всех исследованиях у здоровых добровольцев. Рибоциклиб выводится главным образом через кишечник и в небольшой степени почками. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после приема однократной дозы [^{14}C] рибоциклиба, 91,7% общей введенной радиоактивной дозы определялось в течение 22 дней; в основном выведение происходило через кишечник (69,1%), 22,6% дозы выводилось почками.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Линейность/нелинейность</i> Сверхпропорциональное увеличение экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) рибоциклиба наблюдалось как после однократного приема, так и после приема повторных доз в диапазоне от 50 мг до 1200 мг. Анализ данных ограничивается малым размером выборки в большинстве когорт, получающих определенные дозы, с наибольшим количеством данных, поступающих из когорты, получавшей дозу 600 мг. <i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i> <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степенями тяжести коррекция дозы не требуется. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 438 пациентов с нормальной функцией почек (расчетная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), 488 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) и 113 пациентов с нарушением функции почек средней степени (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²), нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию рибоциклиба. При оценке влияния почечной недостаточности на фармакокинетику рибоциклиба в дозе 400 мг/сут в исследовании	<i>Линейность/нелинейность</i> Сверхпропорциональное увеличение экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) рибоциклиба наблюдалось как после однократного приема, так и после приема повторных доз в диапазоне от 50 мг до 1200 мг. Анализ данных ограничивается малым размером выборки в большинстве когорт, получающих определенные дозы, с наибольшим количеством данных, поступающих из когорты, получавшей дозу 600 мг. <i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i> <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степенями тяжести коррекция дозы не требуется. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 438 пациентов с нормальной функцией почек (абсолютная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), 488 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (аСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) и 113 пациентов с нарушением функции почек средней степени (аСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²), нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию рибоциклиба. При оценке влияния почечной недостаточности на фармакокинетику рибоциклиба в дозе 400 мг/сут в исследовании

Старая редакция	Новая редакция
нарушений функции почек среднее геометрическое значение AUC_{inf} (геометрический коэффициент вариации (%CV), n) составило 5570 нг х ч/мл (22.8%, 7), 10900 нг х ч/мл (38.1%, 7), 13600 нг х ч/мл (20.9%, 3), максимальная концентрация в плазме крови C_{max} (геометрический %CV, n) достигла 356 нг/мл (15%, 7), 538 нг/мл (43,3%, 7), 593 нг/мл (11,3%, 3) для групп пациентов с нормальной функцией почек (7 пациентов, расчетная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), с нарушением функции почек тяжелой степени (7 пациентов, расчетная СКФ от 15 до <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией нарушения функции почек (3 пациента, расчетная СКФ 15 мл/мин/1,73 м²), соответственно. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени AUC_{inf} увеличивалась в 1,96 раза, C_{max} – в 1,51 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. На основании данного исследования, для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендованная начальная доза рибоциклиба составляет 200 мг. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется; коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции	нарушений функции почек среднее геометрическое значение AUC_{inf} (геометрический коэффициент вариации (%CV), n) составило 4100 нг х ч/мл (53,2%, 14), 10900 нг х ч/мл (38.1%, 7), 13600 нг х ч/мл (20.9%, 3), максимальная концентрация в плазме крови C_{max} (геометрический %CV, n) достигла 234 нг/мл (58,5%, 14), 538 нг/мл (43,3%, 7), 593 нг/мл (11,3%, 3) для групп пациентов с нормальной функцией почек (14 пациентов, абсолютная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), с нарушением функции почек тяжелой степени (7 пациентов, абсолютная СКФ от 15 до <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией нарушения функции почек (3 пациента, абсолютная СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), соответственно. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени AUC_{inf} увеличивалась в 2,67 раза, C_{max} – в 2,30 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. На основании данного исследования, для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендованная начальная доза рибоциклиба составляет 200 мг. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется; коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции

Старая редакция	Новая редакция
печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью), рекомендуется начальная доза 400 мг. По данным фармакокинетического исследования у пациентов с нарушением функции печени, нарушение функции печени легкой степени не влияет на экспозицию рибоциклиба. Средняя экспозиция рибоциклиба увеличивалась менее чем в 2 раза у пациентов с нарушениями функции печени средней (СГО: 1,50 для C_{max}; 1,32 для AUC_{inf}) и тяжелой степени тяжести (СГО: 1,34 для C_{max}; 1,29 для AUC_{inf}). По данным популяционного фармакокинетического анализа, который включал 160 пациентов с нормальной функцией печени и 47 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести, нарушения функции печени легкой степени не влияли на экспозицию рибоциклиба, что подтверждает данные специальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени. <i>Влияние возраста, пола и расы</i> Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст, масса тела, пол и расовая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на системную экспозицию рибоциклиба, при котором могла бы потребоваться коррекция дозы. <i>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</i>	печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью), рекомендуется начальная доза 400 мг. По данным фармакокинетического исследования у пациентов с нарушением функции печени, нарушение функции печени легкой степени не влияет на экспозицию рибоциклиба. Средняя экспозиция рибоциклиба увеличивалась менее чем в 2 раза у пациентов с нарушениями функции печени средней (СГО: 1,44 для C_{max}; 1,28 для AUC_{inf}) и тяжелой степени тяжести (СГО: 1,32 для C_{max}; 1,29 для AUC_{inf}). По данным популяционного фармакокинетического анализа, который включал 160 пациентов с нормальной функцией печени и 47 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести, нарушения функции печени легкой степени не влияли на экспозицию рибоциклиба, что подтверждает данные специальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени. <i>Влияние возраста, пола и расы</i> Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст, масса тела, пол и расовая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на системную экспозицию рибоциклиба, при котором могла бы потребоваться коррекция дозы. <i>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</i>

Старая редакция	Новая редакция
Из 334 пациентов, которые получали рибоциклиб в исследовании III фазы (в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол), 150 (44,9%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 35 (10,5%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Не наблюдалось существенных различий в отношении безопасности и эффективности рибоциклиба между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.	Из 334 пациентов, которые получали рибоциклиб в исследовании III фазы (в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол), 150 (44,9%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 35 (10,5%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Не наблюдалось существенных различий в отношении безопасности и эффективности рибоциклиба между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Резюме профиля безопасности Общая оценка профиля безопасности препарата Рисарг основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат Рисарг в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом Рисарг составляла 16,53 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев. В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их	Резюме профиля безопасности Общая оценка профиля безопасности препарата Рисарг основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат Рисарг в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом Рисарг составляла 16,53 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев. В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их

Старая редакция	Новая редакция
возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат Рисарг безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом Рисарг в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом Рисарг в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого	возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат Рисарг безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом Рисарг в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом Рисарг в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого

Старая редакция	Новая редакция
респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлиннения интервала QT II степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией. Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алоpecia и кожная сыпь. Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 2\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота. <i>Сводная таблица НЛР по данным клинического исследования III фазы</i>	респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (у пациентов с гипокалиемией III степени и удлинением интервала QT II степени, которое в тот же день регрессировало до I степени, об обоих симптомах сообщалось в 10-тидневный период перед смертью пациента). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией. Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алоpecia и кожная сыпь. Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 2\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов

Старая редакция		Новая редакция																									
НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 7) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - ≥10%, «часто» - ≥1 - <10%, «нечасто» - ≥0,1% - <1%, «редко» - ≥0,01 - <0,1%, «очень редко» - <0,01%, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Таблица 7 НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы		печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота. <i>Сводная таблица НЛР по данным клинического исследования III фазы</i> НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 7) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - ≥10%, «часто» - ≥1 - <10%, «нечасто» - ≥0,1% - <1%, «редко» - ≥0,01 - <0,1%, «очень редко» - <0,01%, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Таблица 7 НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы																									
<table><tr><th>НЛР</th><th>Категория частоты Все степени</th></tr><tr><td colspan="2">Инфекционные и паразитарные заболевания</td></tr><tr><td>Инфекции¹</td><td>Очень часто</td></tr><tr><td colspan="2">Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</td></tr><tr><td>Нейтропения</td><td>Очень часто</td></tr><tr><td>Лейкопения</td><td>Очень часто</td></tr><tr><td>Анемия</td><td>Очень часто</td></tr><tr><td>Лимфопения</td><td>Часто</td></tr></table>		НЛР	Категория частоты Все степени	Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекции ¹	Очень часто	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нейтропения	Очень часто	Лейкопения	Очень часто	Анемия	Очень часто	Лимфопения	Часто	<table><tr><th>НЛР</th><th>Категория частоты Все степени</th></tr><tr><td colspan="2">Инфекционные и паразитарные заболевания</td></tr><tr><td>Инфекции¹</td><td>Очень часто</td></tr><tr><td colspan="2">Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</td></tr></table>		НЛР	Категория частоты Все степени	Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекции ¹	Очень часто	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
НЛР	Категория частоты Все степени																										
Инфекционные и паразитарные заболевания																											
Инфекции ¹	Очень часто																										
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы																											
Нейтропения	Очень часто																										
Лейкопения	Очень часто																										
Анемия	Очень часто																										
Лимфопения	Часто																										
НЛР	Категория частоты Все степени																										
Инфекционные и паразитарные заболевания																											
Инфекции ¹	Очень часто																										
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы																											

Старая редакция		Новая редакция	
Тромбоцитопения	Часто	Нейтропения	Очень часто
Фебрильная нейтропения	Часто	Лейкопения	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Анемия	Очень часто
Слезотечение	Часто	Лимфопения	Часто
Сухость глаз	Часто	Тромбоцитопения	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Фебрильная нейтропения	Часто
Уменьшение аппетита	Очень часто	Нарушения со стороны органа зрения	
Гипокальциемия	Часто	Слезотечение	Часто
Гипокалиемия	Часто	Сухость глаз	Часто
Гипофосфатемия	Часто	Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нарушения со стороны нервной системы		Уменьшение аппетита	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Гипокальциемия	Часто
Головокружение	Очень часто	Гипокалиемия	Часто
Системное головокружение	Часто	Гипофосфатемия	Часто
Нарушения со стороны сердца		Нарушения со стороны нервной системы	
Обморок	Часто	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Головокружение	Очень часто
Одышка	Очень часто	Системное головокружение	Часто
Кашель	Очень часто	Нарушения со стороны сердца	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Обморок	Часто
Боль в спине	Очень часто	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Одышка	Очень часто
Тошнота	Очень часто	Кашель	Очень часто
Диарея	Очень часто	Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Рвота	Очень часто	Боль в спине	Очень часто
Запор	Очень часто	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Стоматит	Очень часто	Тошнота	Очень часто
Боли в животе ²	Очень часто	Диарея	Очень часто

Старая редакция		Новая редакция	
Дисгевзия	Часто	Рвота	Очень часто
Диспепсия	Часто	Запор	Очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Стоматит	Очень часто
Гепатотоксичность ³	Часто	Боли в животе ²	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Дисгевзия	Часто
Алопеция	Очень часто	Диспепсия	Часто
Кожная сыпь ⁴	Очень часто	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Зуд	Очень часто	Гепатотоксичность ³	Часто
Эритема	Часто	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Сухость кожи	Часто	Алопеция	Очень часто
Витилиго	Часто	Кожная сыпь ⁴	Очень часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Зуд	Очень часто
Утомляемость	Очень часто	Эритема	Часто
Периферические отеки	Очень часто	Сухость кожи	Часто
Астения	Очень часто	Витилиго	Часто
Повышение температуры тела	Очень часто	Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Сухость во рту	Часто	Утомляемость	Очень часто
Орофарингеальная боль	Часто	Периферические отеки	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные		Астения	Очень часто
Отклонения ФТП ⁵	Очень часто	Повышение температуры тела	Очень часто
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	Сухость во рту	Часто
Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто	Орофарингеальная боль	Часто
¹ Инфекции: Инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%).		Лабораторные и инструментальные данные	
² Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота.		Отклонения ФТП ⁵	Очень часто
³ Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность,		Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто
		Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто
		¹ Инфекции: Инфекции мочевыводящих путей; инфекции	

Старая редакция	Новая редакция			
печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай). ⁴Кожная сыпь: сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁵Отклонения АСТ: повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.	дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%). ²Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота. ³Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай). ⁴Кожная сыпь: сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁵Отклонения АСТ: повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.			
Данные постмаркетинговых исследований Развитие следующей НЛР установлено в ходе постмаркетинговых исследований приема препарата Рисарг через спонтанные сообщения о применении препарата у отдельных пациентов и литературные источники. Частоту возникновения данной НЛР невозможно достоверно оценить, поскольку сообщения о развитии поступили из популяции неопределенного размера, в связи с чем частота возникновения данной реакции классифицирована как неизвестная. Таблица 8 НЛР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота возникновения неизвестна) <table><tr><td>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз</td></tr><tr><td>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких/пневмонит</td></tr></table>	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких/пневмонит	Данные постмаркетинговых исследований Развитие следующей НЛР установлено в ходе постмаркетинговых исследований приема препарата Рисарг через спонтанные сообщения о применении препарата у отдельных пациентов и литературные источники. Частоту возникновения данной НЛР невозможно достоверно оценить, поскольку сообщения о развитии поступили из популяции неопределенного размера, в связи с чем частота возникновения данной реакции классифицирована как неизвестная. Таблица 8 НЛР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота возникновения неизвестна) <table><tr><td>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз</td></tr></table>	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких/пневмонит				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз				

Старая редакция	Новая редакция
<i>Описание отдельных НЛР</i> <i>Нейтропения</i> В исследованиях III фазы нейтропения была наиболее часто репортируемым отклонением по данным лабораторных исследований. В зависимости от степени тяжести нейтропении, контроль осуществлялся с помощью мониторинга лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8%). <i>Гепатобилиарная токсичность</i> В клинических исследованиях III фазы проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией по сравнению с группой, получавшей плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией (23,2% против 16,5% соответственно), при этом о НЯ 3/4 степени чаще сообщалось у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) (11,4% против 5,4% соответственно). О временной отмене приема и/или коррекции дозы в связи с гепатобилиарной токсичностью сообщалось у 10,4%	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких/пневмонит <i>Описание отдельных НЛР</i> <i>Нейтропения</i> В исследованиях III фазы нейтропения была наиболее часто репортируемым отклонением по данным лабораторных исследований. В зависимости от степени тяжести нейтропении, контроль осуществлялся с помощью мониторинга лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8%). <i>Гепатобилиарная токсичность</i> В клинических исследованиях III фазы проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией по сравнению с группой, получавшей плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией (23,2% против 16,5% соответственно), при этом о НЯ 3/4 степени чаще сообщалось у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией, главным образом, из-за повышения активности АЛТ (6,9%) и/или повышения активности АСТ (6,1%). Досрочное прекращение лечения в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации, обусловленное нарушениями ФТП, гепатотоксичностью отмечалось в 23,30% случаев по сравнению с 0,4% случаев в группе плацебо вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации.	ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) (11,4% против 5,4% соответственно). О временной отмене приема и/или коррекции дозы в связи с гепатобилиарной токсичностью сообщалось у 10,4% пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией, главным образом, из-за повышения активности АЛТ (6,9%) и/или повышения активности АСТ (6,1%). Досрочное прекращение лечения в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации, обусловленное нарушениями ФТП, гепатотоксичностью отмечалось в 2,3% случаев по сравнению с 0,4% случаев в группе плацебо вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации.
<i>Удлинение интервала QT</i> В клинических исследованиях III фазы у 8,4% пациентов из группы, получавших лечение препаратом Рисарг и у 3,2% пациентов из группы, получавших плацебо наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в т.ч. удлиненный интервал QT на ЭКГ, синкопе). Сообщалось о временной отмене приема в сочетании с коррекцией дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморока) у 2,3% пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с летрозолом. Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 52 пациентов (4,9%) и 11 пациентов (1,4%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF	<i>Удлинение интервала QT</i> В клинических исследованиях III фазы у 8,4% пациентов из группы, получавших лечение препаратом Рисарг и у 3,2% пациентов из группы, получавших плацебо наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала QT (в т.ч. удлиненный интервал QT на ЭКГ, синкопе). Сообщалось о временной отмене приема в сочетании с коррекцией дозы вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ и синкопе (обморока) у 2,3% пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с летрозолом.

Старая редакция	Новая редакция
>480 мсек после начала терапии в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мсек, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы.	Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 52 пациентов (4,9%) и 11 пациентов (1,4%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мсек после начала терапии в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мсек, медиана времени до появления симптома составила 15
<i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>	дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>
Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3 тел. (495) 967 12 70 факс (495) 967 12 68	Организация, принимающая претензии от потребителей: ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70. тел. (495) 967 12 70 факс (495) 967 12 68

Старая редакция	Новая редакция
www.novartis.ru <i>В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:</i> ООО «СКОПИНФАРМ» 391800, Россия, Рязанская обл., Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., здание 1 Тел.: +7 (49156) 2-03-09 Тел./факс: +7 (49156) 2-28-44	www.novartis.ru <i>В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:</i> ООО «СКОПИНФАРМ» 391800, Россия, Рязанская обл., Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., здание 1 Тел.: +7 (49156) 2-03-09 Тел./факс: +7 (49156) 2-28-44



Просовенская А.Л.

 Специалист по регистрации

 ООО «Новartis Фарма»