

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Абемациклиб-Промомед, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Абемациклиб-Промомед, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Абемациклиб-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Абемациклиб-Промомед, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: абемациклиб.

Абемациклиб-Промомед, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Абемациклиб-Промомед, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Абемациклиб-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Абемациклиб-Промомед, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Абемациклиб-Промомед, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета, допускается мраморность и наличие вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

Абемациклиб-Промомед, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета, допускается мраморность и наличие вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

Абемациклиб-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета, допускается мраморность и наличие вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

Абемациклиб-Промомед, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета, допускается мраморность и наличие вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Абемациклиб-Промомед показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Рак молочной железы на ранних стадиях

Препарат Абемациклиб-Промомед в комбинации с эндокринной терапией показан для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском рецидива.

У женщин в пре- или перименопаузе эндокринную терапию ингибиторами ароматазы необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы

Препарат Абемациклиб-Промомед показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местно-распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первой линии эндокринной терапии;
- в комбинации с фулвестрантом в качестве первой или второй линии эндокринной терапии;
- в монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В комбинации с эндокринной терапией рекомендуемая доза препарата Абемациклиб-Промомед составляет 150 мг 2 раза в день внутрь.

При проведении монотерапии рекомендуемая доза препарата Абемациклиб-Промомед составляет 200 мг 2 раза в день внутрь.

При раке молочной железы ранней стадии препарат Абемациклиб-Промомед следует применять непрерывно на протяжении 2 лет или до возникновения рецидива заболевания или развития непереносимой токсичности.

При распространенном или метастатическом раке терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению/ОХЛП препарата эндокринной терапии для получения информации о рекомендуемой дозе препарата.

Коррекция режима дозирования

Коррекция режима дозирования при развитии нежелательных реакций

Рекомендации по коррекции дозы при развитии нежелательных реакций представлены в таблицах 1–7. Следует отменить прием препарата Абемациклиб-Промомед при непереносимости дозы 50 мг 2 раза в день.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при развитии нежелательных реакций.

Уровень снижения дозы	Доза препарата Абемациклиб-Промомед в комбинации с эндокринной терапией	Доза препарата Абемациклиб-Промомед при монотерапии
Рекомендуемая начальная доза	150 мг 2 раза в день	200 мг 2 раза в день
Первое снижение дозы	100 мг 2 раза в день	150 мг 2 раза в день
Второе снижение дозы	50 мг 2 раза в день	100 мг 2 раза в день
Третье снижение дозы	Не применимо	50 мг 2 раза в день

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при гематологической токсичности¹.

Необходимо контролировать показатели общего анализа крови перед началом терапии препаратом Абемациклиб-Промомед каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями.	
Степень тяжести в соответствии с СТСАЕ	Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед
1 или 2 степень	Коррекция дозы не требуется.
3 степень	Временная отмена терапии до восстановления показателя на уровне степени 2 или ниже. Уменьшение дозы не требуется.
Повторное развитие 3 степени или 4 степень	Временная отмена терапии до восстановления показателя на уровне степени 2 или ниже. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня.

СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – Общая терминология критериев нежелательных реакций.

¹ – В случае необходимости применения гемопоэтических ростовых факторов следует отменить терапию препаратом Абемациклиб-Промомед как минимум на 48 часов после последнего введения гемопоэтических ростовых факторов до восстановления показателя до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня, если доза еще не была снижена ввиду токсичности, потребовавшей применения гемопоэтических ростовых факторов. Применение гемопоэтических ростовых факторов следует проводить согласно существующим стандартам лечения.

Таблица 3. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при диарее.

При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов.	
Степень тяжести в соответствии с СТСАЕ	Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед
1 степень	Коррекция дозы не требуется.
2 степень	Если токсичность не разрешается в течение 24 часов до ≤ 1 степени, временно отменить прием до разрешения симптомов. Коррекция дозы не требуется.
Сохранение или повторное развитие 2 степени после возобновления приема прежней дозы, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии	Временная отмена терапии до восстановления состояния до ≤ 1 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня.
3 или 4 степень или диарея, требующая госпитализации	Временная отмена терапии до восстановления состояния до ≤ 1 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня.

Таблица 4. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при гепатотоксичности.

Необходимо контролировать уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина перед началом терапии препаратом Абемациклиб-Промомед каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями.	
Степень тяжести в соответствии с СТСАЕ для показателей АЛТ и АСТ	Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед
1 степень ($> \text{ВГН} - 3,0 \times \text{ВГН}$)	Коррекция дозы не требуется.
2 степень ($> 3,0-5,0 \times \text{ВГН}$) БЕЗ увеличения концентрации общего билирубина выше $2 \times \text{ВГН}$	
Сохранение или повторное развитие 2 степени или 3 степень ($> 5,0-20,0 \times \text{ВГН}$) БЕЗ увеличения концентрации общего билирубина выше $2 \times \text{ВГН}$	Временная отмена терапии до восстановления показателя до исходных данных или 1 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня.
Повышение показателя АСТ и/или АЛТ $> 3 \times \text{ВГН}$ с увеличением концентрации общего билирубина $> 2 \times \text{ВГН}$ при отсутствии холестаза	Полная отмена препарата.
4 степень ($> 20,0 \times \text{ВГН}$)	Полная отмена препарата.

ВГН – верхняя граница нормы.

Таблица 5. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при интерстициальной легочной болезни/пневмоните.

Степень тяжести в соответствии с СТСАЕ	Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед
1 или 2 степень	Коррекция дозы не требуется.
Сохранение или повторное развитие токсичности 2 степени, которая не снижается до исходного уровня или 1 степени в течение 7 дней, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии.	Временная отмена терапии до восстановления показателя до исходных данных или до ≤ 1 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня.
3 или 4 степень	Полная отмена препарата.

Таблица 6. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при явлениях венозной тромбоэмболии.

Степень тяжести в соответствии с СТСАЕ	Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед
Рак молочной железы на ранних стадиях	
Любая степень	Временная отмена терапии и проведение терапии согласно существующим стандартам лечения. Возобновить прием препарата, когда состояние пациента станет клинически стабильным.
Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы	
1 или 2 степень	Коррекция дозы не требуется.
3 или 4 степень	Временная отмена терапии и проведение терапии согласно существующим стандартам лечения. Возобновить прием препарата, когда состояние пациента станет клинически стабильным.

Таблица 7. Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при других проявлениях токсичности².

Степень тяжести в соответствии с СТСАЕ	Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед
1 или 2 степень	Коррекция дозы не требуется.
Сохранение или повторное развитие токсичности 2 степени, которая не снижается до исходного уровня или 1 степени в течение 7 дней, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии.	Временная отмена терапии до восстановления показателя до исходных данных или до ≤ 1 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня.
3 или 4 степень	Временная отмена терапии до восстановления показателя до исходных данных или до ≤ 1 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего

уровня.

² – Кроме диареи, гематологической токсичности, гепатотоксичности, интерстициальной легочной болезни/пневмонита и явлений венозной тромбоземболии.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата эндокринной терапии для получения информации о коррекции дозы и другой информации по безопасности.

Коррекция дозы препарата Абемациклиб-Промомед при применении с ингибиторами изофермента СYP3A

Следует избегать одновременного применения препарата Абемациклиб-Промомед и сильных ингибиторов изофермента СYP3A (например, вориконазола). Если одновременного применения препарата Абемациклиб-Промомед и сильного ингибитора изофермента СYP3A нельзя избежать, то у пациентов, которым показана начальная доза 200 мг 2 раза в день или 150 мг 2 раза в день, необходимо снизить дозу препарата Абемациклиб-Промомед до 100 мг 2 раза в день. Если доза была снижена до 100 мг ввиду нежелательных реакций, необходимо дополнительно снизить дозу до 50 мг 2 раза в день.

Пациентам, которым уменьшили дозу амебациклиба до 50 мг два раза в сутки и которые принимали его одновременно с сильным ингибитором изофермента СYP3A4 ввиду отсутствия других вариантов лечения, можно продолжить прием амебациклиба, при этом тщательно контролируя признаки токсичности.

В качестве другого варианта доза амебациклиба может быть уменьшена до 50 мг один раз в сутки, или его прием может быть прекращен полностью.

Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока. При отмене сильного ингибитора изофермента СYP3A (выдержав время, сопоставимое с длительностью 3–5 периодов полувыведения ингибитора) дозу препарата Абемациклиб-Промомед следует увеличить до дозы, которую пациент принимал до начала применения сильного ингибитора изофермента СYP3A (см. раздел 4.5).

Следует с осторожностью применять препарат Абемациклиб-Промомед одновременно со слабыми (например, ранитидином) или умеренными (например, ципрофлоксацином) ингибиторами изофермента СYP3A.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста пациента (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 –89 мл/мин).

Нет данных о применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью).

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) необходимо снижать частоту приема препарата Абемациклиб-Промомед до 1 раза в день.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата эндокринной терапии для получения информации о коррекции дозы этих препаратов у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Абемакликб-Промомед у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Абемакликб-Промомед можно принимать независимо от приема пищи. Следует избегать одновременного употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока (см. раздел 4.5). Необходимо принимать назначенные дозы препарата Абемакликб-Промомед примерно в одно и то же время каждый день.

При возникновении рвоты у пациента или при пропуске приема препарата Абемакликб-Промомед необходимо принять следующую запланированную дозу в обычное время. Таблетку необходимо проглатывать целиком, не следует разжевывать, дробить или делить таблетку. Не следует принимать поврежденные таблетки, разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к абемакликбу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нейтропения

Сообщалось о случаях развития нейтропении у пациентов, получавших абемакликб.

При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2). Сообщалось о случаях нейтропенического сепсиса с летальным исходом у < 1 % пациентов с метастатическим раком молочной железы. Пациентам следует незамедлительно сообщать обо всех случаях лихорадки лечащему врачу.

Инфекции/паразитарные заболевания

Частота сообщений о развитии инфекций у пациентов, получавших абемакликб в комбинации с эндокринной терапией, была выше по сравнению с группой, получавшей эндокринную терапию. Сообщалось о случаях развития инфекции легких у пациентов без сопутствующей нейтропении. Сообщалось о случаях летального исхода у < 1 % пациентов с метастатическим раком молочной железы. Необходимо следить за признаками и симптомами развития инфекции и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения.

Венозная тромбоэмболия

Явления венозной тромбоэмболии наблюдались у пациентов, получавших абемакликб в комбинации с эндокринной терапией. Необходимо следить за признаками и симптомами развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения. В зависимости от степени тяжести явлений венозной тромбоэмболии может потребоваться коррекция дозы абемакликба (см. раздел 4.2).

Артериальная тромбоэмболия

Потенциальный повышенный риск серьезных артериальных тромбоэмболических осложнений (АТО), включая ишемический инсульт и инфаркт миокарда, наблюдался в исследованиях комбинации абемациклиба с эндокринной терапией в лечении метастатического рака молочной железы. Следует учитывать преимущества и риски продолжения лечения абемациклибом у пациентов с АТО тяжелой степени.

Повышение показателя аминотрансфераз

Сообщалось о случаях повышения показателя АЛТ и АСТ у пациентов, получавших абемациклиб. В зависимости от степени повышения показателя АЛТ или АСТ может потребоваться коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Диарея

Диарея является самой распространенной нежелательной реакцией. В ходе исследований медиана времени до развития первого эпизода диареи составляла от 6 до 8 дней, а медиана продолжительности диареи – от 7 до 12 дней (для диареи 2 степени тяжести) и от 5 до 8 дней (для диареи 3 степени тяжести). Эпизоды диареи могут быть связаны с дегидратацией. При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов, таких как лоперамид, увеличить потребление жидкости и сообщить о проблеме лечащему врачу. При развитии диареи ≥ 2 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Интерстициальная легочная болезнь/пневмонит

Сообщалось о случаях развития интерстициальной легочной болезни/пневмонита у пациентов, получавших абемациклиб. Необходимо следить за симптомами интерстициальной легочной болезни/пневмонита со стороны легких и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения. В зависимости от степени тяжести интерстициальной легочной болезни/пневмонита может потребоваться коррекция дозы (см. раздел 4.2). При развитии интерстициальной легочной болезни/пневмонита 3 или 4 степени терапию следует отменить.

Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного приема индукторов изофермента CYP3A4 по причине риска снижения эффективности абемациклиба (см. раздел 4.5).

Висцеральный криз

Данные об эффективности и безопасности абемациклиба у пациентов, имеющих висцеральный криз, отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику абемациклиба

Абемациклиб подвергается метаболизму преимущественно с помощью изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 и абемациклиба отмечалось увеличение концентрации абемациклиба в плазме крови. У пациентов с местнораспространенным и/или метастатическим раком одновременное применение ингибитора изофермента CYP3A4 кларитромицина увеличивало экспозицию абемациклиба в плазме крови в 3,4 раза и сочетанную свободную экспозицию абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови в 2,5 раза.

Следует избегать одновременного приема сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и абемациклиба. Если сопутствующая терапия ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима, следует уменьшить дозу абемациклиба (см. раздел 4.2) и далее тщательно проводить мониторинг токсичности. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 включают, но не ограничиваются следующими: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, позаконазол и вориконазол. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих терапию умеренными или слабыми ингибиторами изофермента CYP3A4. Однако следует проводить мониторинг признаков токсичности.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение сильного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина и абемациклиба приводило к снижению концентрации абемациклиба в плазме крови на 95 % и свободной концентрации абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови на 77 % на основании показателя площади под кривой AUC_{0-∞}. Следует избегать одновременного применения абемациклиба с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (включая, но не ограничиваясь, следующими: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой) ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

Влияние абемациклиба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами белков-переносчиков

Абемациклиб и его основные активные метаболиты ингибируют белки-переносчики органических катионов 2 (OCT2), находящихся преимущественно в почках, и белки-переносчики, выводящие лекарства и токсины 1 и 2-K (MATE1 и MATE2-K). *In vivo* может происходить взаимодействие абемациклиба и клинически значимых субстратов этих переносчиков, таких как дофетилид или креатинин. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия с метформином (субстратом OCT2, MATE1 и 2) его одновременный прием с абемациклибом в дозе 400 мг приводил к небольшому клинически незначимому увеличению (37 %) экспозиции метформина в плазме крови. Было показано, что это было вызвано уменьшением почечной секреции при неизменной клубочковой фильтрации. У здоровых добровольцев одновременное применение абемациклиба и субстрата Р-гликопротеина (Р-gp) лоперамида приводило к увеличению экспозиции лоперамида в плазме крови на 9 % на основании показателя AUC_{0-∞} и на 35 % на основании показателя максимальной концентрации (C_{max}). Данное увеличение не считалось клинически значимым. Однако, основываясь на ингибировании *in vitro* Р-gp и белка резистентности рака молочной железы в присутствии абемациклиба, возможны взаимодействия *in vivo* абемациклиба с субстратами данных переносчиков с узким терапевтическим индексом, такими как дигоксин или дабигатрана этексилат.

В ходе клинических исследований с участием пациентов с раком молочной железы не было выявлено клинически значимого влияния абемациклиба на фармакокинетику анастрозола, фулвестранта, эксеместана, летрозолола или тамоксифена.

На данный момент неизвестно, способен ли абемациклиб снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Применение абемациклиба во время беременности может причинить вред плоду. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции (например, двойной барьерный метод контрацепции) во время терапии абемациклибом и в течение как минимум 3 недель после приема его последней дозы.

Беременность

Данные доклинических исследований на животных показали, что абемациклиб при применении во время беременности может оказывать негативное влияние на плод. В исследованиях репродуктивной функции у животных применение абемациклиба в период органогенеза оказывало тератогенное действие и приводило к снижению массы плода во время беременности, что было сходно с данными о воздействии на человека, основанными на значении AUC при применении максимально рекомендованной человеку дозы. Данные о риске, связанном с применением препарата у человека, отсутствуют. Следует сообщить беременной женщине о возможном риске для плода. Проведение теста на беременность рекомендуется женщинам детородного возраста до начала терапии абемациклибом.

Лактация

Данные о возможности проникновения абемациклиба в грудное молоко, влиянии абемациклиба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или о влиянии на выработку молока, отсутствуют. Поскольку у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, возможно развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с проникновением абемациклиба в грудное молоко, следует рекомендовать кормящим женщинам прекратить грудное вскармливание на время приема абемациклиба и как минимум в течение 3 недель после завершения терапии.

Фертильность

На основании данных исследований на животных абемациклиб может влиять на фертильность мужчин репродуктивного возраста.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, у которых при приеме препарата возникают нежелательные явления со стороны нервной системы, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

В комбинации с эндокринной терапией

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, утомляемость, тошнота, рвота, алоpecia и снижение аппетита.

Среди наиболее частых нежелательных реакций было отмечено менее 5 % явлений ≥ 3 степени тяжести, за исключением нейтропении, лейкопении и диареи.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов и частотой, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени тяжести.

Таблица 8. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований 3 фазы при применении препарата Абемациклиб-Промомед в комбинации с эндокринной терапией (анастрозолом, летрозолом, эксеместаном, тамоксифеном или фулвестрантом)

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	инфекции ¹		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, снижение числа лимфоцитов ²		фебрильная нейтропения ³
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита		
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль ⁴ , дисгевзия ⁵ , головокружение ⁵		
Нарушения со стороны органа зрения		повышенное слезотечение	
Нарушения со стороны сосудов		венозная тромбоэмболия ⁶	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		интерстициальная легочная болезнь/пневмонит ⁷	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, рвота, тошнота, стоматит ⁴	диспепсия ⁴	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция ⁵ , зуд ⁵ , сыпь ⁵	поражение ногтей ⁴ , сухость кожи ³	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		мышечная слабость ³	

Общие нарушения и реакции в месте введения	пирексия ³ , утомляемость		
Лабораторные и инструментальные данные	повышение показателя АЛТ ⁵ , повышение показателя АСТ ⁵		

¹ – Включают все предпочтительные термины, которые являются частью класса системы органов «Инфекционные и паразитарные заболевания».

² – Сообщалось часто в исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 и очень часто – в исследовании monarchE.

³ – Наблюдаемые нежелательные реакции только в исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3.

⁴ – Наблюдаемые нежелательные реакции только в исследовании monarchE.

⁵ – Сообщалось часто в исследовании monarchE и очень часто – в исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3.

⁶ – Явления венозной тромбоэмболии включали: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, тромбоз подключичной вены, тромбоз подмышечной вены, тромбоз глубоких вен системы нижней поллой вены и вен малого таза.

⁷ – При раке молочной железы на ранних стадиях интерстициальная легочная болезнь/пневмонит включают все зарегистрированные предпочтительные термины, применяемые к интерстициальной легочной болезни в Стандартизованном запросе MedDRA. При метастатическом раке молочной железы предпочтительные термины включают интерстициальную легочную болезнь, пневмонит, организирующую пневмонию, фиброз легких и облитерирующий бронхиолит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

В ходе исследований часто сообщалось о случаях развития нейтропении. В исследовании monarchE сообщалось о случаях развития нейтропении у 45,8 % пациентов. У 19,1 % пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, наблюдалось развитие нейтропении 3 или 4 степени (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до развития первого эпизода нейтропении 3 или 4 степени составляла 30 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении – 16 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,3 % пациентов. Ни у одного пациента не наблюдалось нейтропенического сепсиса. В исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 сообщалось о случаях развития нейтропении у 45,1 % пациентов. У 28,2 % пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, наблюдалось развитие нейтропении 3 и 4 степени (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до развития первого эпизода нейтропении 3 или 4 степени составляла от 29 до 33 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении – от 11 до 15 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,9 % пациентов. Нейтропенический сепсис наблюдался у < 1 % пациентов с метастатическим раком молочной железы. При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Диарея

Диарея была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией. Частота развития диареи была выше в течение первого месяца терапии абемациклибом, после чего снижалась. В исследовании monarchE медиана времени до развития первого эпизода диареи любой степени составляла 8 дней, а медиана продолжительности диареи – 7 дней (для диареи 2 степени тяжести) и 5 дней (для диареи 3 степени тяжести). В исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 медиана времени до развития первого эпизода диареи любой степени составляла примерно от 6 до 8 дней, а медиана продолжительности диареи – от 9 до 12 дней (для диареи

2 степени тяжести) и от 6 до 8 дней (для диареи 3 степени тяжести). Купирование диареи достигалось с помощью сопутствующей терапии такими лекарственными препаратами, как лоперамид, и/или посредством коррекции дозы (см. раздел 4.2).

Повышение активности аминотрансфераз

В исследовании monarchE часто сообщалось о случаях повышения показателей АЛТ и АСТ (12,3 % и 11,8 %, соответственно) у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, при этом повышение показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 2,6 % и 1,6 % пациентов, соответственно. У пациентов с повышением показателя АЛТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла 118 дней, медиана времени до его разрешения – 14,5 дней. У пациентов с повышением показателя АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла 90,5 дней, медиана времени до его разрешения – 11 дней. В исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 часто сообщалось о случаях повышения показателя АЛТ и АСТ (15,1 % и 14,2 %, соответственно) у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, при этом повышение показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 6,1 % и 4,2 % пациентов, соответственно. У пациентов с повышением показателя АЛТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла от 57 дней до 61 дня, медиана времени до его разрешения – 14 дней. У пациентов с повышением показателя АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла от 71 дня до 185 дней, медиана времени до его разрешения – от 13 до 15 дней. При повышении показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Повышение концентрации креатинина

Было показано, что при применении абемациклиба происходит повышение концентрации креатинина. В исследовании monarchE было показано, что у 99,3 % пациентов повышалась концентрация креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение концентрации креатинина 3 или 4 степени тяжести отмечалось у 0,5 % пациентов. Среди пациентов, получавших только эндокринную терапию повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (все степени тяжести) было зарегистрировано у 91,0 % пациентов. В исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 было показано, что у 98,3 % пациентов при применении абемациклиба повышается концентрация креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение концентрации креатинина 3 или 4 степени тяжести отмечалось у 1,9 % пациентов. Среди пациентов, получавших только монотерапию ингибитором ароматазы или фулвестрантом, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (все степени тяжести) было зарегистрировано у 78,4 % пациентов. Было показано, что абемациклиб повышает концентрацию креатинина в сыворотке крови ввиду ингибирования переносчиков тубулярной секреции почек без влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по клиренсу йогексола. В клинических исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке отмечалось в течение первого месяца применения абемациклиба, и концентрация креатинина оставалась повышенной, но стабильной в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения и не сопровождалось изменениями в маркерах функции почек, таких как азот мочевины крови, цистатин С или СКФ, рассчитанная на основании уровня цистатина С.

В качестве монотерапии

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями 3 или 4 степени тяжести, о которых сообщалось в ходе клинического исследования с частотой $\geq 5\%$, были диарея, нейтропения, утомляемость и лейкопения.

Случаи летального исхода из-за нежелательных реакций, произошедшие во время лечения или во время 30-дневного периода последующего наблюдения, были зарегистрированы у 2 % пациентов. Причиной смерти этих пациентов была инфекция (2 пациента) или пневмонит (1 пациент).

Десять пациентов (8 %) прекратили лечение исследуемым препаратом из-за нежелательных реакций (по 1 пациенту по поводу каждой нежелательной реакции), таких как боль в животе, тромбоз артерий, повышение уровня АСТ, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, хроническое заболевание почек, диарея, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, утомляемость, перелом бедра и снижение числа лимфоцитов.

Пропуск приема абемациклиба по причине нежелательной реакции наблюдался у 58 % пациентов. Наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными реакциями, повлекшими пропуск приема препарата, были диарея (24 %), нейтропения (16 %), утомляемость (10 %), рвота (6 %) и тошнота (5 %).

У 49 % пациентов снизили дозу препарата из-за нежелательной реакции. Наиболее частыми нежелательными реакциями, влекущими снижение дозы, были диарея (20 %), нейтропения (11 %) и утомляемость (9 %).

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, о которых сообщалось в ходе клинического исследования с частотой $\geq 20\%$, были диарея, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, боль в животе, нейтропения, рвота, инфекции, анемия, головная боль и тромбоцитопения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 9. Наиболее частые нежелательные реакции, о которых сообщалось в исследовании MONARCH 1 с частотой $\geq 10\%$

Инфекции и инвазии	инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, анемия, снижение числа лимфоцитов, тромбоцитопения, лейкопения
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита, обезвоживание
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, дисгевзия, головокружение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, тошнота, боль в животе, рвота, запор, сухость во рту, стоматит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	утомляемость ¹ , пирексия
Лабораторные и инструментальные данные	повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, снижение массы тела,

	повышение показателя АЛТ, повышение показателя АСТ
--	--

¹ – Включает астению, утомляемость.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение концентрации креатинина

Было показано, что при применении абемациклиба повышается концентрация креатинина в сыворотке крови, что связано с ингибированием переносчиков тубулярной секреции почек без нарушения гломерулярной функции. В клинических исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке (среднее увеличение на 0,2–0,3 мг/дл) отмечалось в течение первого 28-дневного цикла применения абемациклиба, и концентрация креатинина оставалась повышенной, но стабильной в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения. Для определения нарушения функции почек могут использоваться альтернативные маркеры, такие как азот мочевины крови, цистатин С или рассчитанная СКФ, которые не основаны на креатинине.

Пострегистрационный опыт применения

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная легочная болезнь/пневмонит (с частотой $\geq 1,0\%$ – $< 10\%$).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35; +7 7172 78 98 90

Электронная почта: farm@dari.kz; pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14; +375 17 354 53 53

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73; +374 10 20 05 05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26; +996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Антидоты абемациклиба неизвестны. В случае передозировки следует проводить общую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK).

Код АТХ: L01EF03

Механизм действия

Абемациклиб является ингибитором циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6). Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами. При раке молочной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+) комплекс циклин D1 и CDK4/6 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb), прогрессированию клеточного цикла и пролиферации клеток. Длительное воздействие абемациклиба в условиях *in vitro* ингибирует фосфорилирование Rb и блокирует прогрессирование клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, что приводит к старению и апоптозу. В моделях ксенотрансплантата рака молочной железы абемациклиб ежедневно непрерывно вводился в клинически значимых концентрациях, в качестве монотерапии или в сочетании с антиэстрогенами, что приводило к уменьшению размера опухоли.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) абемациклиб в дозах от 50 мг до 200 мг 2 раза в день подавляет активность CDK4 и CDK6, ингибируя фосфорилирование Rb и топоизомеразу II альфа, что приводит к остановке клеточного цикла перед точкой рестрикции G1. При проведении анализа зависимости эффективности от экспозиции в исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 была определена доза 150 мг 2 раза в день для начальной терапии в сочетании с эндокринной, и подтверждена необходимость снижения дозы до 50 мг 2 раза в день в случае плохой переносимости. При проведении анализа зависимости экспозиция – эффективность в исследовании MONARCH 1 была определена доза 200 мг 2 раза в день для начальной монотерапии абемациклибом.

Влияние абемациклиба на длительность интервала QT с коррекцией Фридеричия (QTcF) оценивали у 144 пациентов с распространенным злокачественным процессом. Никаких значимых изменений (> 20 мсек) длительности интервала QTcF не было обнаружено при среднем значении наблюдаемой максимальной равновесной концентрации абемациклиба после его применения в терапевтических дозах.

При проведении анализа зависимости эффективности от экспозиции у здоровых добровольцев при приеме препарата в наиболее высоких клинически значимых дозах было показано, что применение абемациклиба не приводило к клинически значимому увеличению интервала QTcF.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абемациклиб характеризуется медленным всасыванием с медианой времени достижения максимальной концентрации (T_{max}), равной 8,0 ч. Абсолютная биодоступность абемациклиба составляет 45 %. В диапазоне терапевтических доз от 50 мг до 200 мг увеличение экспозиции AUC и C_{max} является пропорциональным дозе препарата. Равновесное состояние достигается в течение 5 дней при приеме абемациклиба 2 раза в день. Абемациклиб накапливается со средним геометрическим значением C_{max} 3,7 (коэффициент вариации (CV) 58 %) и AUC 5,8 (65 % CV). Прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивал AUC абемациклиба и его активных метаболитов на 9 %, а C_{max} – на 26 %. Эти изменения не считались клинически значимыми, поэтому абемациклиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Абемациклиб обладает высокой степенью связывания с белками плазмы человека (среднее значение связанной фракции составляет 96–98 %), при этом степень связывания не зависит от концентрации абемациклиба в диапазоне от 152 нг/мл до 5066 нг/мл. Абемациклиб связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с альфа-1-кислым гликопротеином. Среднее геометрическое значение системного объема распределения составляет приблизительно 750 л (69 % CV).

У пациентов с распространенными ЗНО концентрации абемациклиба и его активных метаболитов N-деэтилабемациклиба (M2) и гидроксиабемациклиба (M20) в спинномозговой жидкости сравнимы с концентрациями несвязанных метаболитов в плазме.

Биотрансформация

Абемациклиб подвергается метаболизму в основном в печени, главным образом, при участии цитохрома P450 (CYP) 3A4 с образованием основного метаболита M2 и дополнительных метаболитов: M20, гидрокси-N-деэтилабемациклиба (M18) и окисленного метаболита (M1). Активность метаболитов M2, M18 и M20 сходна с активностью абемациклиба.

Элиминация

Среднее геометрическое значение печеночного клиренса абемациклиба составляет 21,8 л/ч (39,8 % CV), средний период полувыведения из плазмы крови – 24,8 ч (52,1 % CV).

После приема внутрь однократной дозы меченого изотопом [^{14}C] абемациклиба приблизительно 81 % от принятой дозы выводится через кишечник и приблизительно 3,4 % – почками. Большую часть дозы, выведенной через кишечник, составляли метаболиты.

Возраст, пол и масса тела

Возраст, пол и масса тела не оказывали влияния на экспозицию абемациклиба в анализе популяционной фармакокинетики у пациентов с ЗНО (135 мужчин и 859 женщин в возрасте от 24 лет до 91 года и массой тела от 36 до 175 кг).

Почечная недостаточность

Абемациклиб и его метаболиты не выводятся через почки в значительной степени. Нарушение функции почек легкой или умеренной степени не оказывало влияния на экспозицию абемациклиба.

Отсутствуют данные о применении абемациклиба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, терминальной стадии почечной недостаточности, а также у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Абемациклиб подвергается метаболизму в печени. Нарушение функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести не оказывало влияния на экспозицию абемациклиба. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) показатель $AUC_{0-\infty}$ абемациклиба и несвязанного абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность увеличивался в 2,1 и 2,4 раза, соответственно. Период полувыведения абемациклиба увеличивался с 24 до 55 часов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Абемациклиб вызывал гиперплазию интерстициальных (Лейдига) клеток и доброкачественные аденомы в яичках у самцов крыс, получавших абемациклиб в течение примерно двух лет при уровнях экспозиции менее или аналогичных тем, что наблюдались у пациентов, получавших абемациклиб в дозе 150 мг или 200 мг 2 раза в день. Значимость этих эффектов для человека неизвестна.

Мутагенез

Исследования генотоксичности абемациклиба и его основных активных метаболитов человека были отрицательными.

Нарушение фертильности

В исследованиях токсичности многократных доз изучали влияние абемациклиба на основные репродуктивные органы мышей, крыс и собак, на фертильность самцов крыс, а также на фертильность самок и раннее эмбриональное развитие у крыс.

Несмотря на то, что не было отмечено воздействия на фертильность самцов крыс, цитотоксическое действие на половые пути самцов мышей, крыс и собак свидетельствует о том, что абемациклиб может нарушать фертильность у самцов. Не наблюдалось воздействия на половые пути самок мышей, крыс и собак. Не наблюдалось влияния на фертильность у самок и раннее эмбриональное развитие у крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Абемациклиб-Промомед, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия (E468)
Кремния диоксид коллоидный
Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (E1521)
Тальк
Железа оксид желтый (E172)
Железа оксид красный (E172)
или готовое пленочное покрытие идентичного состава

Абемациклиб-Промомед, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия (E468)
Кремния диоксид коллоидный
Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (E1521)
Тальк
Железа оксид желтый (E172)
или готовое пленочное покрытие идентичного состава

Абемациклиб-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия (E468)
Кремния диоксид коллоидный
Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (E1521)
Тальк
Железа оксид желтый (E172)
Железа оксид красный (E172)
или готовое пленочное покрытие идентичного состава

Абемациклиб-Промомед, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия (E468)
Кремния диоксид коллоидный
Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, частично гидролизованный
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (E1521)
Тальк
Железа оксид желтый (E172)
или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/полиэтилен/полихлортрифторэтилен (ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ) или ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 или 56 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Допускается вкладывать в банку вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 2, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток, или 1, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Абемакликс-Промомед доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.