

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

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 75 мг, капсулы

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, капсулы

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 125 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палбоциклиб.

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель «солнечный закат желтый» (Е110) (см. раздел 4.4).

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба.

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

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 125 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 75 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус желтого цвета, крышка желтого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – порошок или смесь гранул и порошка от светло-желтого до желтого цвета. Допускается наличие конгломератов (комочков) и столбиков, распадающихся при надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра.

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус желтого цвета, крышка желтого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – порошок или смесь гранул и порошка от светло-желтого до желтого цвета.

Допускается наличие конгломератов (комочков) и столбиков, распадающихся при надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра.

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 125 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 00, корпус желтого цвета, крышка желтого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – порошок или смесь гранул и порошка от светло-желтого до желтого цвета. Допускается наличие конгломератов (комочков) и столбиков, распадающихся при надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД показан к применению у взрослых для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с:

- ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или
- фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД можно проводить только под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней).

Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата.

Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц.

Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормон-

высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой (см. раздел 4.4).

Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой.

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

Модификации дозы

Модификация дозы препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (см. разделы 4.4, 4.8.)

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД в случае нежелательных явлений

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

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

Таблица 2. Модификация дозы препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД при развитии гематологической токсичности^а

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

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Степень тяжести по СТСАЕ	Модификации дозы
1-я или 2-я степень ^а	Коррекции дозы препарата не требуется.
3-я степень ^а	1-ый день цикла:

	Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести ≤ 2 и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до ≤ 2, начать следующий цикл <i>в прежней дозе</i>. 15-ый день первых двух циклов: • если на 15 день степень тяжести - 3, продолжайте прием препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день; • если на 22 день степень тяжести - 4, см. раздел «4-я степень» ниже. Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии.
3-я степень АЧН ^б (500 – < 1000 мм ³) + лихорадка $\geq 38,5$ °С и/или инфекция	В любое время: необходимо отменить препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4-я степень ^а	В любое время: необходимо отменить препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0 (1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм³; 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм³; 3 степень – 500 – < 1000 мм³; 4 степень – < 500 мм³).

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

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

⁶ АЧН: 1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм³, 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм³; 3 степень – 500 – < 1000 мм³; 4 степень – < 500 мм³

Таблица 3. Модификация дозы препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД при развитии негематологической токсичности

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

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ – Общие терминологические критерии для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A

Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента СYP3A и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента СYP3A.

Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента СYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента СYP3A прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента СYP3A дозу препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента СYP3A).

Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел 5.2).

Необходимо полностью отменить препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД у пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) или пневмонитом тяжелой степени (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по приему препарата пациентами, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (см. разделы 4.4, 5.2).

Применение препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД во время проведения диализа не изучалось.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день.

Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к палбоциклибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Женщины в пре- или перименопаузе

При назначении препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение

абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы.

Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста ЛГРГ.

Висцеральный криз

Эффективность и безопасность палбоциклиба у пациентов с висцеральным кризом не изучалась.

Нейтропения

В клинических исследованиях палбоциклиба наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов крови.

У пациентов, принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом или фулвестрантом, отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % случаев соответственно.

Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (12-700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях.

Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых развивается 3-я или 4-я степень нейтропении, рекомендуется прекращение приема препарата, снижение дозы или перенос приема в начальном цикле терапии. Необходимо осуществлять соответствующий мониторинг (см. разделы 4.2, 4.8).

Интерстициальные заболевания легких/пневмонит

Тяжелые, угрожающие жизни или фатальные случаи интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и/или пневмонита могут возникнуть у пациентов, получающих лечение ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6, включая препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, в комбинации с эндокринной терапией.

В клинических исследованиях у 1.4 % пациентов, получавших лечение палбоциклибом, были отмечены случаи ИЗЛ/пневмонита любой степени тяжести, у 0.1 % пациентов 3-й степени тяжести. Случаи 4-й степени тяжести или фатальные не были зарегистрированы.

Дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита с летальным исходом наблюдались в пострегистрационном периоде (см. раздел 4.8).

Необходимо наблюдать пациентов на предмет развития легочных симптомов, указывающих на наличие ИЗЛ/пневмонита (например, гипоксии, кашля, одышки). Пациенты, у которых впервые наблюдаются или ухудшаются респираторные симптомы, и у которых подозревается развитие ИЗЛ/пневмонита, следует незамедлительно приостановить прием препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД и оценить состояние пациента. Необходимо полностью отменить препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД у пациентов с ИЗЛ или пневмонитом тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Инфекции

Поскольку препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД обладает способностью подавлять функции костного мозга, он может быть причиной предрасположенности пациентов к инфекциям.

Случаи инфекций любой степени тяжести в большей степени были отмечены у пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом или фулвестрантом (54,7 %) по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (36,9 %). У 4,5 % и 0,7 % пациентов, получавших палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (2,5 % и 0 % соответственно).

При возникновении признаков или симптомов инфекции следует назначить соответствующую лекарственную терапию (см. раздел 4.8).

Врачи должны проинформировать пациентов о необходимости срочно сообщать о любых эпизодах лихорадки.

Нарушения функции печени

Препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы 4.2, 5.2).

Нарушения функции почек

Препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы 4.2, 5.2).

Одновременная терапия ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут привести к повышению токсичности (см. раздел 4.5). Необходимо избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A во время терапии палбоциклибом. Возможность одновременного

применения следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если нельзя избежать одновременного назначения мощных ингибиторов изофермента CYP3A, дозу препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД следует снизить до 75 мг один раз в сутки. Если одновременное применение мощного ингибитора прекращено, следует повысить дозу препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора) до дозы, которую пациент принимал до начала терапии мощным ингибитором изофермента CYP3A (см. раздел 4.5).

При одновременном назначении индукторов изофермента CYP3A может ослабевать воздействие палбоциклиба и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать одновременного применения палбоциклиба и мощных индукторов изофермента CYP3A4. При одновременном применении палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.5).

Репродуктивная функция

Женщины, способные к деторождению, которые получают этот препарат, или их партнеры мужского пола должны использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Содержание лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД из-за наличия лактозы в составе вспомогательных веществ.

Содержание красителя «солнечный закат желтый» (E110) (для дозировки 75 мг)

Может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Палбоциклиб главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A и ферментом сульфотрансферазой SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб представляет собой зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A.

Препараты, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба

Ингибиторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что совместный прием многократных доз 200 мг итраконазола с разовой

дозой палбоциклиба 125 мг приводили к увеличению площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC_{inf}) и пиковой концентрации (C_{max}) палбоциклиба приблизительно на 87 % и 34 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Следует избегать совместного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A, включая, помимо прочих: ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок.

Препараты, которые могут снижать концентрации палбоциклиба в плазме крови
Индукторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что совместный прием многократных доз 600 мг рифампицина (мощный индуктор CYP3A) с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 85 % и 70 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Данные исследования взаимодействия, проведенного на здоровых добровольцах, показывают, что многократный прием 400 мг модафинила (умеренного ингибитора CYP3A) одновременно с однократным приемом 125 мг палбоциклиба снижает AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 32 % и 11 % соответственно, по сравнению с однократным приемом 125 мг палбоциклиба.

Следует избегать совместного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты на основе Зверобоя продырявленного.

Совместный прием умеренных индукторов CYP3A (модафинил) может снизить содержание палбоциклиба в плазме крови у здоровых добровольцев. Умеренные индукторы CYP3A (например, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил и нафциллин) можно применять одновременно с палбоциклибом, только когда этого невозможно избежать. Коррекции дозы не требуется.

Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что совместный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола после приема пищи снижал C_{max} палбоциклиба на 41 % и незначительно влиял на AUC_{inf} (снижение на 13 %) по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба.

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что совместный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ИПП рабепразола натошак снижал AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 62 % и 80 % соответственно, по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба в виде монотерапии.

Принимая во внимание менее выраженное влияние антагонистов H_2 -рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, предполагается отсутствие клинически значимого влияния антагонистов H_2 -рецепторов или местных антацидов на воздействие палбоциклиба при их приеме с пищей.

Влияние препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД на другие лекарственные препараты

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесного состояния у человека обладает слабым ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A, зависящим от времени. В исследовании межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев совместный прием мидазолама с многократными дозами палбоциклиба приводил к повышению значений AUC_{inf} и C_{max} мидазолама на 61 % и 37 % соответственно, по сравнению с приемом мидазолама в виде монотерапии.

Доза препаратов с узким терапевтическим индексом (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) должна быть уменьшена, поскольку препарат ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД может повышать их воздействие.

In vitro палбоциклиб не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 и не является индуктором изоферментов CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 при концентрациях, используемых в клинической практике.

Летрозол: в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы было показано, что при совместном применении палбоциклиба и летрозола межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют.

Фулвестрант: в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы было показано, что при совместном применении палбоциклиба и фулвестранта межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют.

Гозерелин: в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы было показано, что при совместном применении палбоциклиба и гозерелина межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют.

Тамоксифен: данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев мужского пола показали, что при совместном применении разовой дозы

палбоциклиба с многократными дозами тамоксифена и при применении палбоциклиба в виде монотерапии степени лекарственного воздействия палбоциклиба были сопоставимы.

Исследования белков-переносчиков *in vitro*

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что палбоциклиб обладает слабо выраженной способностью ингибировать активность белков-переносчиков лекарственных веществ – Р-гликопротеина (Р-gr), белка резистентности рака молочной железы (BCRP), переносчика органических анионов (OAT)1, OAT3, переносчика органических катионов (OCT)2, полипептида-переносчика органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3 и белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP) при концентрациях, применяемых в клинической практике. *In vitro*, палбоциклиб обладает способностью ингибировать OCT1 при концентрациях, применяемых в клинической практике так же, как и способностью ингибировать Р-gr и BCRP в желудочно-кишечном тракте в предполагаемой клинической дозе.

Основываясь на данных, полученных в исследованиях *in vitro*, транспорт, опосредованный Р-gr и BCRP, маловероятно влияет на продолжительность абсорбции палбоциклиба при приеме внутрь в терапевтических дозах.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.

Женщины детородного возраста, принимающие этот препарат, или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и, по меньшей мере, в течение 21 дня и 97 дней после ее завершения у женщин и мужчин соответственно.

Беременность

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения палбоциклиба у беременных женщин не проводилось. Учитывая данные, полученные на животных, и механизм действия палбоциклиба, препарат может оказывать негативное воздействие на плод при применении у беременных женщин.

Лактация

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку молока, выявлению присутствия препарата в грудном молоке или его воздействия на вскармливаемых грудным молоком детей у человека не проводились.

Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена.

Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью.

Фертильность

Клинические данные о воздействии палбоциклиба на репродуктивную функцию у женщин отсутствуют. Мужчинам перед началом лечения препаратом ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД следует рассмотреть возможность консервации спермы.

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

Исследования по влиянию препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, которые при приеме препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД испытывают утомляемость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алоpecia и диарея.

В клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3 снижение дозы препарата вследствие развития нежелательных реакций любой степени потребовалось 34,4 % пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации.

Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 4,1 % пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации в клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3.

Самыми частыми (≥ 1 %) серьезными нежелательными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, были инфекции (4,6 %) и фебрильная нейтропения (1,3 %).

Самыми частыми (≥ 1 %) серьезными нежелательными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, были инфекции (4,1 %) и нейтропения (1,2 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции упорядочены по классам систем органов и категориям частоты встречаемости (см. таблицу 4). В рамках каждой группы по частоте проявления нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень

часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$) и неизвестно (оценка не может быть проведена по имеющимся данным).

Таблица 4. Нежелательные реакции, отмеченные в исследованиях

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
инфекции ^а				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
нейтропения ^б	фебрильная нейтропения			
лейкопения ^в				
тромбоцитопения ^г				
анемия ^д				
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
пониженный аппетит				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
головная боль	дисгевзия			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	нечеткость зрения			
	увеличенное слезотечение			
	сухость глаз			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	ИЗЛ/пневмонит ^{*,з}			
	носовое кровотечение			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
стоматит ^е				
тошнота				
диарея				
рвота				
запор				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
сыпь ^ж	сухость кожных покровов	кожная красная волчанка [*]		
алопеция				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
утомляемость				
общая слабость				
гипертермия				
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	увеличение АЛТ			
	увеличение АСТ			

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаратаминотрансфераза

ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких

* Нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

Обобщенные термины:

- ^a Термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов «Инфекции и инвазии».
- ^b Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов.
- ^b Термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови.
- ^г Термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов.
- ^d Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита.
- ^e Термин «стоматит» включает следующие ПТ: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит.
- ^ж Термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит.
- ³ Термин «ИЗЛ/пневмонит» включает любые зарегистрированные термины, которые являются частью стандартизированного запроса MedDRA Интерстициальное заболевание легких (узкий).

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 сообщений 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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 МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

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

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@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

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

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

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

4.9. Передозировка

Антидот палбоциклиба неизвестен.

Медицинская помощь при передозировке препаратом ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД
должна включать общую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EF01

Механизм действия

Палбоциклиб представляет собой принимаемый перорально, высоко селективный, обратимый низкомолекулярный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав множества сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток.

Фармакодинамические эффекты

Ингибируя CDK4/6, палбоциклиб подавляет пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности, против ER-положительного (положительного по рецептору эстрогена) рака молочной железы.

Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления препарата и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения. Исследования *in vitro* на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозолла дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли. Это подтверждает участие задержки пролиферации, связанной со старением клетки, в качестве одного из механизмов, обеспечивающих противоопухолевую эффективность комбинированного действия палбоциклиба и антагониста ER на моделях ER-положительного рака молочной железы.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с летрозолом по сравнению с терапией летрозолом была оценена в международном мультицентровом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании у женщин с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые не получали предшествующую системную терапию по поводу метастатической болезни.

Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с фулвестрантом по сравнению с терапией фулвестрантом в сочетании с плацебо была оценена в международном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании у женщин, независимо от их менопаузального статуса, с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), болезнь которых прогрессировала после предшествующей эндокринной терапии.

Рак молочной железы у пациентов мужского пола

Продолжительность лечения, основанная на данных о применении препарата у 47 пациентов мужского пола и анализе лабораторных карт 12 пациентов, получавших палбоциклиб, подтверждает преимущества применения палбоциклиба в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом для лечения пациентов мужского пола с распространенным раком молочной железы положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-).

Данные, полученные в пострегистрационном периоде, указывают на то, что профиль безопасности палбоциклиба у мужчин соответствует таковому у женщин.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика палбоциклиба была описана на пациентах с солидными опухолями, включая распространенный рак молочной железы, и на здоровых добровольцах.

Абсорбция

Значение максимальной концентрации ($C_{\max}$) палбоциклиба в целом достигается через 6-12 часов ($T_{\max}$) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой «концентрация время» (AUC) и $C_{\max}$ в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в

сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5-4,2).

Влияние пищи

При приеме натошак приблизительно в 13 % популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе популяции, но не изменял экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции.

По сравнению с приемом палбоциклиба утром натошак, значения AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба повышались на 21 % и 38 % при приеме с пищей с высоким содержанием жира, на 12 % и 27 % при приеме с пищей с низким содержанием жира и на 13 % и 24 %, если пищу с умеренным содержанием жира принимали за 1 час до и через 2 часа после приема палбоциклиба. Кроме того, прием пищи существенно снижал вариабельность результатов определения экспозиции палбоциклиба как между разными участниками, так и у одного и того же участника. Исходя из этих результатов, палбоциклиб следует принимать вместе с пищей.

Распределение

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85 %, при этом в диапазоне концентраций 500-5000 нг/мл в зависимости от концентрации не наблюдалось. Среднее значение свободной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25 %).

Биотрансформация

Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивному метаболическому превращению в печени. После приема внутрь разовой дозы 125 мг [^{14}C]-палбоциклиба у человека основные пути первичного метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование служили минорными путями. Палбоциклиб был основным циркулирующим в плазме крови соединением, связанным с препаратом.

Основным циркулирующим метаболитом был конъюгат палбоциклиба с глюкуроновой кислотой, хотя он составлял всего 1,5 % от введенной дозы в выделениях организма. Большинство материала было выведено как метаболиты. В кале основным компонентом, связанным с препаратом, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, который составлял 25,8 % от введенной дозы. Исследования *in vitro* с использованием гепатоцитов

человека, цитозольной фракции и фракции S₉ клеток печени и рекомбинантных ферментов сульфотрансфераз (SULT) показали, что в метаболизме палбоциклиба в основном участвуют изофермент CYP3A и SULT2A1.

Элиминация

У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее значение перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63,08 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часа. У 6 здоровых добровольцев мужского пола, получивших разовую пероральную дозу [¹⁴C]-палбоциклиба, медиана общей введенной радиоактивной дозы, составлявшая от 91,6 %, была выведена за 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % от дозы), и 17,5 % - почками. Большая часть препарата выводилась в виде метаболитов. Выведение палбоциклиба в неизменном виде через кишечник и почками составляло 2,3 % и 6,9 % от принятой дозы, соответственно.

Возраст, пол и масса тела

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа половая принадлежность не оказывала влияния на экспозицию палбоциклиба, а также возраст и масса тела не оказывали клинически значимого влияния.

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различными степенями нарушения функции почек показывают, что общая экспозиция палбоциклиба (AUC_{inf}) увеличивалась на 39 %, 42 % и 31% при нарушении функции почек легкой ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 90 \text{ мл/мин}$), средней ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$) и тяжелой степени ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$). Пиковая экспозиция палбоциклиба (C_{max}) увеличивалась на 17 %, 12 % и 15 % при нарушении функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 73 пациентов имелось легкое нарушение функции почек и у 29 пациентов было нарушение функции почек средней степени, нарушение функции почек легкой и средней степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба. Фармакокинетику палбоциклиба у пациентов, которым требовался гемодиализ, не исследовали.

Электрофизиология сердца

Влияние палбоциклиба на интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc), определяли с помощью согласованных по времени электрокардиограмм (ЭКГ). Проводилась оценка изменений от исходного уровня и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с распространенным раком молочной железы. Палбоциклиб в рекомендованной дозе 125 мг один раз в сутки (схема 3/1) не продлевал интервал QT на клинически значимые величины.

Лица пожилого возраста

Не было отмечено различий в безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Дети

Фармакокинетика палбоциклиба у пациентов в возрасте 18 лет и младше не исследовалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 75 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус капсулы

Краситель «солнечный закат желтый» (E110)

Краситель желтый хинолиновый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Крышка капсулы

Краситель «солнечный закат желтый» (E110)

Краситель желтый хинолиновый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус капсулы

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

Крышка капсулы

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД, 125 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус капсулы

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

Крышка капсулы

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ или из пленки ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 21 капсуле в банку из полиэтилена высокой плотности укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 3 контурные ячейковые упаковки по 7 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

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

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

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

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

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

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

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

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

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

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

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПАЛБОЦИКЛИБ-ПРОМОМЕД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.