

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

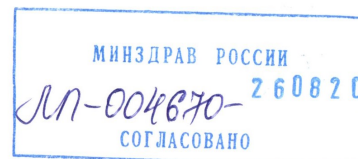
Рисарг

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия

Общество с ограниченной ответственностью

«СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»), Россия



Изменение № 2

260820

Дата внесения изменения « ____ » ____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Лечение препаратом Рисарг следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. Для женщин в пре-, перименопаузе применение комбинированного режима эндокринной терапии и рибоциклиба необходимо сочетать с функцией овариальной	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Лечение препаратом Рисарг следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. Для женщин в пре-, перименопаузе применение комбинированного режима эндокринной терапии и рибоциклиба необходимо сочетать с супрессией

Старая редакция	Новая редакция
супрессии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). <i>Режим дозирования</i> Общая целевая популяция Рекомендуемая доза препарата Рисарг для приема внутрь составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 200 мг) 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней. Одновременно с препаратом Рисарг следует принимать фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц, либо летрозол в дозе 2,5 мг/сут или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы и фулвестранта. Для лечения женщин в пре- или перименопаузе терапия комбинацией Рисарг с ингибитором ароматазы/фулвестрантом должна сопровождаться приемом агониста ГнРГ в соответствии с местными стандартами клинической практики. Необходимо принимать назначенные дозы препаратов ежедневно в одно и то же время,	овариальной функции агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). <i>Режим дозирования</i> Общая целевая популяция Рекомендуемая доза препарата Рисарг для приема внутрь составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 200 мг) 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней. Одновременно с препаратом Рисарг следует принимать фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц, либо летрозол в дозе 2,5 мг/сут или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы и фулвестранта. Для лечения женщин в пре- или перименопаузе терапия комбинацией Рисарг с ингибитором ароматазы/фулвестрантом должна сопровождаться приемом агониста ГнРГ в соответствии с местными стандартами клинической практики. Необходимо принимать назначенные дозы препаратов ежедневно в одно и то же время,

Старая редакция	Новая редакция
предпочтительно утром. Применение препарата Рисарг не зависит от приема пищи. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Рисарг или при пропуске очередного приема, не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. Таблетки препарата Рисарг следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения). <i>Коррекция дозы</i> Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг. Указания по снижению (при необходимости) рекомендуемой дозы при НЛР перечислены в таблице 1.	предпочтительно утром. Применение препарата Рисарг не зависит от приема пищи. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Рисарг или при пропуске очередного приема, не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. Таблетки препарата Рисарг следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения). <i>Коррекция дозы</i> Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг. Указания по снижению (при необходимости) рекомендуемой дозы при НЛР перечислены в таблице 1.

Старая редакция			Новая редакция		
Таблица 1 Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР			Таблица 1 Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР		
	Препарат Рисарг			Препарат Рисарг	
	Доза	Количество таблеток		Доза	Количество таблеток
Начальная доза	600 мг/сут	Таблетки 200 мг × 3	Начальная доза	600 мг/сут	Таблетки 200 мг × 3
Первое снижение дозы	400 мг/сут	Таблетки 200 мг × 2	Первое снижение дозы	400 мг/сут	Таблетки 200 мг × 2
Второе снижение дозы	200 мг/сут*	Таблетки 200 мг × 1	Второе снижение дозы	200 мг/сут*	Таблетки 200 мг × 1
<i>*Если требуется дальнейшее снижение дозы ниже 200 мг/сут, следует отменить препарат</i>			<i>*Если требуется дальнейшее снижение дозы ниже 200 мг/сут, следует отменить препарат</i>		
В таблицах 2, 3, 4 и 5 представлены рекомендации по временной отмене приема, снижению дозы или полной отмене препарата Рисарг для коррекции отдельных НЛР. Принимая решение в соответствии с клинической ситуацией, лечащий врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента с учетом оценки соотношения пользы/риска в каждом индивидуальном случае.			В таблицах 2, 3, 4, 5 и 6 представлены рекомендации по временной отмене приема, снижению дозы или полной отмене препарата Рисарг для коррекции отдельных НЛР. Принимая решение в соответствии с клинической ситуацией, лечащий врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента с учетом оценки соотношения пользы/риска в каждом индивидуальном случае.		

Старая редакция					Новая редакция				
Таблица 2 Изменение дозы и применение при гематологической токсичности					Таблица 2 Изменение дозы и применение при гематологической токсичности				
Нейтропения	1 или 2 степень (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $1000/\text{мм}^3$ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень (АЧН $500 - <1000/\text{мм}^3$)	Фебрильная нейтропения 3 степени *	4 степень (АЧН $<500/\text{мм}^3$)	Нейтропения	1 или 2 степень (Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $1000/\text{мм}^3$ – <нижняя граница нормы (НГН))	3 степень (АЧН $500 - <1000/\text{мм}^3$)	Фебрильная нейтропения 3 степени *	4 степень (АЧН $<500/\text{мм}^3$)
	Коррекция дозы не требуется	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновление приема в той же дозе. При повторно	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.		Коррекция дозы не требуется	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновление приема в той же дозе. При повторно	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	Временная отмена до восстановления до ≤ 2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

Старая редакция					Новая редакция				
		м развитии нейтропении степени 3 прервать терапию до восстановления показателя, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.				м развитии нейтропении степени 3 прервать терапию до восстановления показателя, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	
Перед началом лечения препаратом провести общий анализ крови (ОАК). После начала лечения препаратом контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.					Перед началом лечения препаратом провести общий анализ крови (ОАК). После начала лечения препаратом контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.				
<i>*Нейтропения 3 степени с единственным эпизодом лихорадки >38,3°C (или) выше 38°C в течение более часа и/или сопровождающаяся инфекцией</i> Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для					<i>*Нейтропения 3 степени с единственным эпизодом лихорадки >38,3°C (или) выше 38°C в течение более часа и/или сопровождающаяся инфекцией</i> Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для				

Старая редакция					Новая редакция				
оценки нежелательных явлений.					оценки нежелательных явлений.				
Таблица 3 Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности					Таблица 3 Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности				
Повышен ие активност и АСТ и/или АЛТ по сравнени ю с исходным уровнем* без увеличени я концентра ции общего билируби на выше 2 × верхняя граница нормы (ВГН)	1 степе нь (> ВГН – 3 × ВГН)	2 степень (>3 до 5 × ВГН)	3 степень (>5 до 20 × ВГН)	4 степ ень (>20 × ВГН)	Повышен ие активност и АСТ и/или АЛТ по сравнени ю с исходным уровнем* без увеличени я концентра ции общего билируби на выше 2 × верхняя граница нормы (ВГН)	1 степе нь (> ВГН – 3 × ВГН)	2 степень (>3 до 5 × ВГН)	3 степень (>5 до 20 × ВГН)	4 степ ень (>20 × ВГН)
	Корр ек- ция дозы не требу ется	Исходно <2 степень: Временная отмена до уменьшения ≤ исходной степени, затем возобновлени е приема в той же дозе. При повторном развитии токсичности 2 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до	Временная отмена препарата до уменьшения до ≤исходной степени, затем возобновлени е приема в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При повторном развитии токсичности 3 степени,	Отм ена преп а- рата		Корр ек- ция дозы не требу ется	Исходно <2 степень: Временная отмена до уменьшения ≤ исходной степени, затем возобновлени е приема в той же дозе. При повторном развитии токсичности 2 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до	Временная отмена препарата до уменьшения до ≤исходной степени, затем возобновлени е приема в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При повторном развитии токсичности 3 степени,	Отм ена преп а- рата

Старая редакция					Новая редакция				
		следующего уровня. ----- ----- Исходно – 2 степень: Не прерывать прием препарата.	прием следует отменить.				следующего уровня. ----- ----- Исходно – 2 степень: Не прерывать прием препарата.	прием следует отменить.	
Сочетанн ое повышен ие активност и АСТ и/или АЛТ вместе с увеличени ем концентра ции общего билируби на при отсутствии и холестаза	Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3 x ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2 x ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени.				Сочетанн ое повышен ие активност и АСТ и/или АЛТ вместе с увеличени ем концентра ции общего билируби на при отсутствии и холестаза	Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3 x ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2 x ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени.			
Перед началом терапии следует оценить функцию печени при помощи функциональных тестов печени (ФТП). После начала лечения препаратом Рисарг – контроль					Перед началом терапии следует оценить функцию печени при помощи функциональных тестов печени (ФТП). После начала лечения препаратом Рисарг – контроль				

Старая редакция		Новая редакция	
каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям. Если наблюдаются нарушения ≥ 2 степени, рекомендуется более частый контроль. <i>*Исходный уровень = до начала лечения.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений.</i>		каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям. Если наблюдаются нарушения ≥ 2 степени, рекомендуется более частый контроль. <i>*Исходный уровень = до начала лечения.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений.</i>	
Таблица 4 Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT		Таблица 4 Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT	
На ЭКГ QTcF >480 мсек	Временная отмена препарата Рисарг. Если интервал QTcF уменьшился до <481 мсек, следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня; Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, следует временно отменить прием препарата Рисарг до уменьшения интервала QTcF до <481 мсек; затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня	На ЭКГ QTcF >480 мсек	Временная отмена препарата Рисарг. Если интервал QTcF уменьшился до <481 мсек, следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня; Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, следует временно отменить прием препарата Рисарг до уменьшения интервала QTcF до <481 мсек; затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня
На ЭКГ QTcF >500 мсек	Если интервал QTcF превышает 500 мсек: временная отмена препарата Рисарг до уменьшения интервала QTcF <481 мсек, затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если продолжительность интервала QTcF превышает 500 мсек или наблюдается удлинение более чем на 60 мсек по	На ЭКГ QTcF >500 мсек	Если интервал QTcF превышает 500 мсек: временная отмена препарата Рисарг до уменьшения интервала QTcF <481 мсек, затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если продолжительность интервала QTcF превышает 500 мсек или наблюдается удлинение более чем на 60 мсек по

Старая редакция		Новая редакция	
	сравнению с исходной величиной в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомами/признаками развития аритмии тяжелой степени, следует окончательно отменить препарат Рисарг.		сравнению с исходной величиной в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомами/признаками развития аритмии тяжелой степени, следует окончательно отменить препарат Рисарг.
Следует провести ЭКГ до начала лечения. После начала лечения препаратом Рисарг повторную ЭКГ следует проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, далее – по клиническим показаниям. В случае удлинения интервала QTcF во время лечения, рекомендуется более частый контроль ЭКГ.		Следует провести ЭКГ до начала лечения. После начала лечения препаратом Рисарг повторную ЭКГ следует проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, далее – по клиническим показаниям. В случае удлинения интервала QTcF во время лечения, рекомендуется более частый контроль ЭКГ.	
Таблица 5 Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности*		Таблица 5 Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности*	
Другие проявления токсичности	1 или 2 степень	3 степень	4 степень
	Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии	Временно прекратить прием препарата Рисарг до восстановления до ≤1 степени, затем возобновить прием в той же дозе.	Отмена препарата.

Старая редакция				Новая редакция			
	и с клиническими показаниями	Если вновь развивается токсичность 3 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.			и с клиническими показаниями	Если вновь развивается токсичность 3 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	
<i>*за исключением гематологической токсичности, гепатобилиарной токсичности и удлинения интервала QT.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений.</i>				<i>*за исключением гематологической токсичности, гепатобилиарной токсичности и удлинения интервала QT.</i> <i>Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений.</i>			
Таблица 6 Изменение дозы и применение при ИЗЛ/пневмоните							
ИЗЛ/пневмонит		1 степень (бессимптомное течение)	2 степень (симптомное течение)	3 или 4 степень (тяжелое течение)			
		Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую	Временно прекратить прием препарата Рисарг до восстановления	Отмена препарата.			

Старая редакция	Новая редакция		
Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы/фулвестранта/ГнРГ для рекомендаций по коррекции дозы в случаях развития токсических реакций и другой соответствующей информации по безопасности. <i>Изменение дозы препарата Рисарг при использовании с мощными ингибиторами изофермента СYP3A</i> Следует избегать одновременного применения препарата Рисарг с мощными ингибиторами изофермента СYP3A,		медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническим и показаниями ния до ≤ 1 степени, затем возобновит ь прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	
	<i>* При рассмотрении вопроса о возобновлении приема препарата Рисарг следует провести индивидуальную оценку соотношения польза-риск</i> <i>Градация согласно СТСАЕ 4.03 версии</i> <i>ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких</i>		
	Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы/фулвестранта/ГнРГ для рекомендаций по коррекции дозы в случаях развития токсических реакций и другой соответствующей информации по безопасности. <i>Изменение дозы препарата Рисарг при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A</i> Следует избегать одновременного применения препарата Рисарг с мощными ингибиторами изофермента СYP3A,		

Старая редакция	Новая редакция
необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии в сочетании с менее мощными ингибиторами изофермента СYP3A. При необходимости одновременного применения мощного ингибитора изофермента СYP3A дозу препарата Рисарг следует уменьшить до 200 мг 1 раз/сут. При отмене мощного ингибитора изофермента СYP3A, дозу препарата Рисарг следует изменить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения мощного	необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии в сочетании с менее мощными ингибиторами изофермента СYP3A. При необходимости одновременного применения мощного ингибитора изофермента СYP3A дозу препарата Рисарг следует уменьшить до 400 мг 1 раз/сут. При невозможности избежать начала одновременного применения мощного ингибитора изофермента СYP3A4 у пациентов, принимающих сниженную до 400 мг в сутки дозу рибоциклиба, необходимо продолжить снижение до 200 мг/сут. При невозможности избежать начала одновременного применения мощного ингибитора изофермента СYP3A4 у пациентов, принимающих сниженную до 200 мг в сутки дозу рибоциклиба, следует прервать терапию препаратом Рисарг. Из-за различий в клинических проявлениях у пациентов рекомендуемая коррекция дозы может отличаться, поэтому необходим тщательный мониторинг признаков возникновения токсических проявлений. При отмене мощного ингибитора изофермента СYP3A, дозу препарата Рисарг следует изменить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения мощного

Старая редакция	Новая редакция
ингибитора изофермента СУР3А) до дозы, которая применялась перед началом применения мощного ингибитора изофермента СУР3А. <i>Особые группы пациентов</i> <i>Применение у пациентов с нарушением функции почек</i> Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Рисарг у пациентов данной категории. <i>Применение у пациентов с нарушением функции печени</i> На основании исследований нарушений функции печени с участием здоровых добровольцев и пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции печени, установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по	ингибитора изофермента СУР3А) до дозы, которая применялась перед началом применения мощного ингибитора изофермента СУР3А. <i>Особые группы пациентов</i> <i>Применение у пациентов с нарушением функции почек</i> Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Рисарг у пациентов данной категории. <i>Применение у пациентов с нарушением функции печени</i> На основании исследований нарушений функции печени с участием здоровых добровольцев и пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции печени, установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по

Старая редакция	Новая редакция
классификации Чайлд-Пью соответственно), рекомендованная начальная доза составляет 400 мг. Применение препарата Рисарг у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось. <i>Применение у пациентов в возрасте 18 лет и младше</i> Данные по применению препарата Рисарг у пациентов в возрасте 18 лет и младше ограничены, безопасность и эффективность у данной категории пациентов не установлена. <i>Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше</i> Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.	классификации Чайлд-Пью соответственно), рекомендованная начальная доза составляет 400 мг. Применение препарата Рисарг у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось. <i>Применение у пациентов в возрасте 18 лет и младше</i> Данные по применению препарата Рисарг у пациентов в возрасте 18 лет и младше ограничены, безопасность и эффективность у данной категории пациентов не установлена. <i>Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше</i> Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Резюме профиля безопасности Общая оценка профиля безопасности препарата Рисарг основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Резюме профиля безопасности Общая оценка профиля безопасности препарата Рисарг основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали

Старая редакция	Новая редакция
препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат Рисарг в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом Рисарг составляла 16,53 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев. В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат Рисарг безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом Рисарг в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%).	препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат Рисарг в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом Рисарг составляла 16,53 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение ≥ 12 месяцев. В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат Рисарг безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом Рисарг в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%).

Старая редакция	Новая редакция
В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом Рисарг в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлинения интервала QT II степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией. Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе	В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом Рисарг в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлинения интервала QT II степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией. Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 20\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алоpecia и кожная сыпь. Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 2\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота. <i>Сводная таблица НЛР по данным клинического исследования III фазы</i> НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 6) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - $\geq 10\%$, «часто» - $\geq 1 - < 10\%$, «нечасто» - $\geq 0,1\% - < 1\%$, «редко» - $\geq 0,01 - < 0,1\%$, «очень редко» - $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой	пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алоpecia и кожная сыпь. Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой $\geq 2\%$ и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом Рисарг превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота. <i>Сводная таблица НЛР по данным клинического исследования III фазы</i> НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 7) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - $\geq 10\%$, «часто» - $\geq 1 - < 10\%$, «нечасто» - $\geq 0,1\% - < 1\%$, «редко» - $\geq 0,01 - < 0,1\%$, «очень редко» - $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой

Старая редакция		Новая редакция	
частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.		частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.	
Таблица 6 НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы		Таблица 7 НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы	
НЛР	Категория частоты Все степени	НЛР	Категория частоты Все степени
Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекционные и паразитарные заболевания	
Инфекции ¹	Очень часто	Инфекции ¹	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	Очень часто	Нейтропения	Очень часто
Лейкопения	Очень часто	Лейкопения	Очень часто
Анемия	Очень часто	Анемия	Очень часто
Лимфопения	Часто	Лимфопения	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Тромбоцитопения	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто	Фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения	
Слезотечение	Часто	Слезотечение	Часто
Сухость глаз	Часто	Сухость глаз	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Уменьшение аппетита	Очень часто	Уменьшение аппетита	Очень часто
Гипокальциемия	Часто	Гипокальциемия	Часто
Гипокалиемия	Часто	Гипокалиемия	Часто
Гипофосфатемия	Часто	Гипофосфатемия	Часто

Старая редакция		Новая редакция	
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто	Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто	Головокружение	Очень часто
Системное головокружение	Часто	Системное головокружение	Часто
Нарушения со стороны сердца		Нарушения со стороны сердца	
Обморок	Часто	Обморок	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	Очень часто	Одышка	Очень часто
Кашель	Очень часто	Кашель	Очень часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Боль в спине	Очень часто	Боль в спине	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто	Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто	Диарея	Очень часто
Рвота	Очень часто	Рвота	Очень часто
Запор	Очень часто	Запор	Очень часто
Стоматит	Очень часто	Стоматит	Очень часто
Боли в животе ²	Очень часто	Боли в животе ²	Очень часто
Дисгевзия	Часто	Дисгевзия	Часто
Диспепсия	Часто	Диспепсия	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатотоксичность ³	Часто	Гепатотоксичность ³	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция	Очень часто	Алопеция	Очень часто
Кожная сыпь ⁴	Очень часто	Кожная сыпь ⁴	Очень часто
Зуд	Очень часто	Зуд	Очень часто

Старая редакция		Новая редакция	
Эритема	Часто	Эритема	Часто
Сухость кожи	Часто	Сухость кожи	Часто
Витилиго	Часто	Витилиго	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Утомляемость	Очень часто	Утомляемость	Очень часто
Периферические отеки	Очень часто	Периферические отеки	Очень часто
Астения	Очень часто	Астения	Очень часто
Повышение температуры тела	Очень часто	Повышение температуры тела	Очень часто
Сухость во рту	Часто	Сухость во рту	Часто
Орофарингеальная боль	Часто	Орофарингеальная боль	Часто
Лабораторные и инструментальные данные		Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонения ФТП ⁵	Очень часто	Отклонения ФТП ⁵	Очень часто
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто
Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто	Удлинение интервала QT на ЭКГ	Часто
¹ Инфекции: Инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%). ² Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота. ³ Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай). ⁴ Кожная сыпь: сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁵ Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ,		¹ Инфекции: Инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<1%). ² Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота. ³ Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай). ⁴ Кожная сыпь: сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь. ⁵ Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ,	

Старая редакция	Новая редакция
повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.	повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови. <i>Данные постмаркетинговых исследований</i> Развитие следующей НЛР установлено в ходе постмаркетинговых исследований приема препарата Рисарг через спонтанные сообщения о применении препарата у отдельных пациентов и литературные источники. Частоту возникновения данной НЛР невозможно достоверно оценить, поскольку сообщения о развитии поступили из популяции неопределенного размера, в связи с чем частота возникновения данной реакции классифицирована как неизвестная. Таблица 8 НЛР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота возникновения неизвестна) Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких/пневмонит

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

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

Старая редакция	Новая редакция
препаратом Рисарг в комбинации с летрозолом. Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 52 пациентов (4,9%) и 11 пациентов (1,4%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мсек после начала терапии в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мсек, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>	препаратом Рисарг в комбинации с летрозолом. Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 52 пациентов (4,9%) и 11 пациентов (1,4%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мсек после начала терапии в группе, получавшей лечение препаратом Рисарг и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мсек, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Нейтропения</i> У пациентов, получающих препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) в клинических исследованиях III фаз, наиболее частой НЛР была нейтропения (73,7%) и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 58,4% пациентов. Среди пациентов, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропии 2, 3 или 4 степени составляла 16 дней. Медиана времени до разрешения нейтропии ≥ 3 степени (до нормализации или уменьшения до <3 степени) составляла 12 дней в группе лечения препаратом Рисарг в любой исследуемой комбинации. Тяжесть нейтропии зависела от концентрации. У пациентов, получающих препарат Рисарг в клинических исследованиях III фазы, у 1,4% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропии. Пациент должен быть в обязательном порядке проинформирован врачом о необходимости срочно сообщать о любых случаях	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Нейтропения</i> У пациентов, получающих препарат Рисарг в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) в клинических исследованиях III фаз, наиболее частой НЛР была нейтропения (73,7%) и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 58,4% пациентов. Среди пациентов, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропии 2, 3 или 4 степени составляла 16 дней. Медиана времени до разрешения нейтропии ≥ 3 степени (до нормализации или уменьшения до <3 степени) составляла 12 дней в группе лечения препаратом Рисарг в любой исследуемой комбинации. Тяжесть нейтропии зависела от концентрации. У пациентов, получающих препарат Рисарг в клинических исследованиях III фазы, у 1,4% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропии. Пациент должен быть в обязательном порядке проинформирован врачом о необходимости срочно сообщать о любых случаях

Старая редакция	Новая редакция
повышения температуры тела. Перед началом терапии препаратом Рисарг следует выполнить ОАК. Необходим контроль ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. При тяжелой нейтропении может потребоваться временная отмена приема препарата Рисарг, уменьшение дозы или полная отмена препарата (см. <i>Таблица 2</i> раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с развитием нейтропении 1 или 2 степени коррекция дозы препарата Рисарг не требуется. У пациентов с развитием нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата Рисарг до восстановления до ≤ 2 степени, и затем возобновить в той же дозе. При повторном развитии нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата Рисарг до восстановления показателя, затем возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. У пациентов с фебрильной нейтропенией 3 степени (АЧН от 500 до $<1000/\text{мм}^3$ с единственным эпизодом лихорадки	повышения температуры тела. Перед началом терапии препаратом Рисарг следует выполнить ОАК. Необходим контроль ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. При тяжелой нейтропении может потребоваться временная отмена приема препарата Рисарг, уменьшение дозы или полная отмена препарата (см. <i>Таблица 2</i> раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с развитием нейтропении 1 или 2 степени коррекция дозы препарата Рисарг не требуется. У пациентов с развитием нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата Рисарг до восстановления до ≤ 2 степени, и затем возобновить в той же дозе. При повторном развитии нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата Рисарг до восстановления показателя, затем возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. У пациентов с фебрильной нейтропенией 3 степени (АЧН от 500 до $<1000/\text{мм}^3$ с единственным эпизодом лихорадки

Старая редакция	Новая редакция
>38,3°C (или) выше 38°C в течение более 1 часа и/или с одновременным развитием инфекции), или у пациентов с развитием нейтропении 4 степени, применение препарата Рисарг следует временно отменить до восстановления нейтропении ≤ 2 степени, затем следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.	>38,3°C (или) выше 38°C в течение более 1 часа и/или с одновременным развитием инфекции), или у пациентов с развитием нейтропении 4 степени, применение препарата Рисарг следует временно отменить до восстановления нейтропении ≤ 2 степени, затем следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.
<i>Гепатобилиарная токсичность</i> В клинических исследованиях III фазы наблюдалось повышение активности трансаминаз. Сообщалось об увеличении активности АЛТ (9,7% против 1,5%) и активности АСТ (6,7% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, получающих препарат Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно. В клинических исследованиях III фазы при терапии препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) увеличение активности АЛТ или активности АСТ 3 или 4 степени наблюдалось в 83,2% (89/107) случаев в течение первых 6 месяцев лечения. Как сообщалось, в большинстве случаев увеличение	<i>Гепатобилиарная токсичность</i> В клинических исследованиях III фазы наблюдалось повышение активности трансаминаз. Сообщалось об увеличении активности АЛТ (9,7% против 1,5%) и активности АСТ (6,7% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, получающих препарат Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно. В клинических исследованиях III фазы при терапии препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) увеличение активности АЛТ или активности АСТ 3 или 4 степени наблюдалось в 83,2% (89/107) случаев в течение первых 6 месяцев лечения. Как сообщалось, в большинстве случаев увеличение

Старая редакция	Новая редакция
активности АЛТ и АСТ наблюдалось без повышения концентрации билирубина. Среди пациентов с увеличением активности АЛТ/АСТ 3 или 4 степени, медиана времени до развития этой реакции составляла 85 дней в группе лечения препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией. Медиана времени до разрешения этой реакции (до нормализации или ≤ 2 степени) составляла 22 дня в группе лечения препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ). Одновременное повышение активности АЛТ или активности АСТ более чем в три раза выше ВГН и концентрации общего билирубина более чем в два раза выше ВГН, с нормальной концентрацией щелочной фосфатазы и при отсутствии холестаза наблюдалось у 6 пациентов (1,2%) пациентов (4 пациента в постменопаузе при приеме комбинации препарата Рисарг с ингибиторами ароматазы и 2 пациента в постменопаузе при приеме комбинации Рисарг с фулвестрантом; у всех пациентов происходила нормализация показателей в течение 154 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата). При приеме Рисарг в сочетании с ингибиторами ароматазы/фулвестрантом+ГнРГ для женщин в пременопаузе	активности АЛТ и АСТ наблюдалось без повышения концентрации билирубина. Среди пациентов с увеличением активности АЛТ/АСТ 3 или 4 степени, медиана времени до развития этой реакции составляла 85 дней в группе лечения препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией. Медиана времени до разрешения этой реакции (до нормализации или ≤ 2 степени) составляла 22 дня в группе лечения препаратом Рисарг в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ). Одновременное повышение активности АЛТ или активности АСТ более чем в три раза выше ВГН и концентрации общего билирубина более чем в два раза выше ВГН, с нормальной концентрацией щелочной фосфатазы и при отсутствии холестаза наблюдалось у 6 пациентов (1,2%) пациентов (4 пациента в постменопаузе при приеме комбинации препарата Рисарг с ингибиторами ароматазы и 2 пациента в постменопаузе при приеме комбинации Рисарг с фулвестрантом; у всех пациентов происходила нормализация показателей в течение 154 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата). При приеме Рисарг в сочетании с ингибиторами ароматазы/фулвестрантом+ГнРГ для женщин в пременопаузе

Старая редакция	Новая редакция
подобных случаев не наблюдалось. ФТП следует проводить до начала терапии препаратом Рисарг. Контроль ФТП проводят каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, и затем в соответствии с клиническими показаниями. При выраженном повышении активности трансаминаз может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг (см. <i>Таблица 3</i> раздела «Способ применения и дозы»). Рекомендации для пациентов с исходным повышением активности АСТ/АЛТ ≥ 3 степени не установлены. Для пациентов с увеличением активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) без повышения концентрации общего билирубина (ОБ) более $2 \times \text{ВГН}$ представлены следующие изменения дозы и указания по применению: При 1 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от $> \text{ВГН}$ до $3 \times \text{ВГН}$) коррекция дозы препарата Рисарг не требуется. У пациентов с исходными значениями, соответствующими < 2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от $< \text{ВГН}$ до	подобных случаев не наблюдалось. ФТП следует проводить до начала терапии препаратом Рисарг. Контроль ФТП проводят каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, и затем в соответствии с клиническими показаниями. При выраженном повышении активности трансаминаз может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг (см. <i>Таблица 3</i> раздела «Способ применения и дозы»). Рекомендации для пациентов с исходным повышением активности АСТ/АЛТ ≥ 3 степени не установлены. Для пациентов с увеличением активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) без повышения концентрации общего билирубина (ОБ) более $2 \times \text{ВГН}$ представлены следующие изменения дозы и указания по применению: При 1 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от $> \text{ВГН}$ до $3 \times \text{ВГН}$) коррекция дозы препарата Рисарг не требуется. У пациентов с исходными значениями, соответствующими < 2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от $< \text{ВГН}$ до

Старая редакция	Новая редакция
3×ВГН) - если развивается 2 степень (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН), препарат Рисарг следует временно отменить до значений ≤ исходной степени, затем применение следует возобновить в той же дозе. Если 2 степень развивается повторно, следует возобновить применение препарата Рисарг в дозе, сниженной до следующего уровня. У пациентов с исходными значениями, соответствующими 2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН) - если 2 степень сохраняется, то временная отмена препарата Рисарг не требуется. У пациентов с развитием 3 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ от >5 до 20×ВГН) – применение препарата Рисарг следует временно отменить до значений ≤ исходной степени, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если 3 степень развивается повторно, то препарат следует отменить. У пациентов с развитием 4 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ >20×ВГН) препарат Рисарг следует отменить. Для пациентов с сочетанием повышения активности АСТ	3×ВГН) - если развивается 2 степень (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН), препарат Рисарг следует временно отменить до значений ≤ исходной степени, затем применение следует возобновить в той же дозе. Если 2 степень развивается повторно, следует возобновить применение препарата Рисарг в дозе, сниженной до следующего уровня. У пациентов с исходными значениями, соответствующими 2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН) - если 2 степень сохраняется, то временная отмена препарата Рисарг не требуется. У пациентов с развитием 3 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ от >5 до 20×ВГН) – применение препарата Рисарг следует временно отменить до значений ≤ исходной степени, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если 3 степень развивается повторно, то препарат следует отменить. У пациентов с развитием 4 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ >20×ВГН) препарат Рисарг следует отменить. Для пациентов с сочетанием повышения активности АСТ

Старая редакция	Новая редакция
и/или АЛТ вместе с повышением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза, следующие изменения дозы и указания по применению: У пациентов при концентрации общего билирубина $>2 \times \text{ВГН}$ на фоне активности АЛТ и/или АСТ $>3 \times \text{ВГН}$, независимо от исходной степени токсичности, препарат Рисарг следует отменить. <i>Удлинение интервала QT</i> В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией показал, что у 14 пациентов (1,3%) значение QTcF после исходного уровня составляло >500 мсек, у 59 пациентов (5,6%) отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось. При приеме комбинации препарата Рисарг с ингибиторами ароматазы/тамоксифеном и ГнРГ у пациентов в пременопаузе наблюдаемое среднее увеличение QTcF от базовой линии было ~ на 10 мсек выше в подгруппе плацебо в сочетании с	и/или АЛТ вместе с повышением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза, следующие изменения дозы и указания по применению: У пациентов при концентрации общего билирубина $>2 \times \text{ВГН}$ на фоне активности АЛТ и/или АСТ $>3 \times \text{ВГН}$, независимо от исходной степени токсичности, препарат Рисарг следует отменить. <i>Удлинение интервала QT</i> В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию препаратом Рисарг в сочетании с любой исследуемой комбинацией показал, что у 14 пациентов (1,3%) значение QTcF после исходного уровня составляло >500 мсек, у 59 пациентов (5,6%) отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось. При приеме комбинации препарата Рисарг с ингибиторами ароматазы/тамоксифеном и ГнРГ у пациентов в пременопаузе наблюдаемое среднее увеличение QTcF от базовой линии было ~ на 10 мсек выше в подгруппе плацебо в сочетании с

Старая редакция	Новая редакция
тамоксифеном по сравнению с подгруппой плацебо в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. Таким образом, тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16,1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7,3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. До начала лечения необходимо провести ЭКГ. Лечение препаратом Рисарг следует начинать только у пациентов с продолжительностью QTcF менее 450 мсек. Повторное ЭКГ требуется проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями. Следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфатов и магния) в сыворотке крови до начала лечения, в начале	тамоксифеном по сравнению с подгруппой плацебо в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. Таким образом, тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16,1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7,3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. До начала лечения необходимо провести ЭКГ. Лечение препаратом Рисарг следует начинать только у пациентов с продолжительностью QTcF менее 450 мсек. Повторное ЭКГ требуется проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями. Следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфатов и магния) в сыворотке крови до начала лечения, в начале

Старая редакция	Новая редакция
первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. Перед началом и в течение терапии препаратом Рисарг необходимо провести коррекцию любых изменений содержания электролитов. Следует избегать применения препарата у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QTc, включая: - синдром удлинения интервала QT; - неконтролируемое или клинически значимое заболевание сердца, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и брадиаритмия; - изменения содержания электролитов. Следует избегать применения препарата Рисарг с лекарственными средствами, которые способны удлинять интервал QTc и/или являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A, так как это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF. При выявлении удлинения интервала QT может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг. На основании	первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. Перед началом и в течение терапии препаратом Рисарг необходимо провести коррекцию любых изменений содержания электролитов. Следует избегать применения препарата у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QTc, включая: - синдром удлинения интервала QT; - неконтролируемое или клинически значимое заболевание сердца, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и брадиаритмия; - изменения содержания электролитов. Следует избегать применения препарата Рисарг с лекарственными средствами, которые способны удлинять интервал QTc и/или являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A, так как это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF. При выявлении удлинения интервала QT может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата Рисарг. На основании

Старая редакция	Новая редакция
клинического исследования III фазы, рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифенопосредованного риска удлинения интервала QTcF (см. <i>Таблица 4</i> раздела «Способ применения и дозы»). При удлинении на ЭКГ QTcF>480 мсек: - Лечение препаратом Рисарг следует отменить. - Если интервал QTcF уменьшается до <481 мсек, следует возобновить применение препарата в той же дозе. - Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, то применение препарата Рисарг следует прервать до длины QTcF <481 мсек, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При длине QTcF >500 мсек не менее чем в 2 отдельно проведенных ЭКГ-исследованиях, необходимо принять следующие меры: - временно прекратить лечение препаратом Рисарг. - если QTcF сократился до <481 мсек, применение можно возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При удлинении интервала QTcF до более чем 500 мсек или наличии изменений более чем на 60 мсек от исходного	клинического исследования III фазы, рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифенопосредованного риска удлинения интервала QTcF (см. <i>Таблица 4</i> раздела «Способ применения и дозы»). При удлинении на ЭКГ QTcF>480 мсек: - Лечение препаратом Рисарг следует отменить. - Если интервал QTcF уменьшается до <481 мсек, следует возобновить применение препарата в той же дозе. - Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, то применение препарата Рисарг следует прервать до длины QTcF <481 мсек, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При длине QTcF >500 мсек не менее чем в 2 отдельно проведенных ЭКГ-исследованиях, необходимо принять следующие меры: - временно прекратить лечение препаратом Рисарг. - если QTcF сократился до <481 мсек, применение можно возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При удлинении интервала QTcF до более чем 500 мсек или наличии изменений более чем на 60 мсек от исходного

Старая редакция	Новая редакция
значения в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомов/признаков развития аритмии тяжелой степени, препарат Рисарг следует окончательно отменить.	значения в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомов/признаков развития аритмии тяжелой степени, препарат Рисарг следует окончательно отменить. <i>Тяжелые кожные реакции</i> Случаи развития токсического эпидермального некролиза были зарегистрированы у пациентов, получавших терапию препаратом Рисарг. Если появляются признаки и симптомы, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях (например, прогрессирующая распространенная кожная сыпь, часто с волдырями или поражениями слизистой оболочки), прием препарата Рисарг следует немедленно и окончательно прекратить. <i>Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит</i> Отмечены случаи развития ИЗЛ/пневмонита на фоне применения ингибиторов CDK4/6, включая препарат Рисарг. В трех клинических исследованиях III фазы случаи развития ИЗЛ (у 0,3% пациентов с любой степенью тяжести, включая 0,1% пациентов с 3-ей степенью) были зарегистрированы в группе

Старая редакция	Новая редакция
	рибоциклиба, без случаев развития в группе плацебо. Пневмонит был отмечен как в группе рибоциклиба, так и в группе плацебо (у 0,4% пациентов с любой степенью тяжести, без пациентов с 3/4 степенью в обеих группах лечения). Исходя из тяжести ИЗЛ/пневмонита, которые могут приводить к летальному исходу, пациентам может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или постоянное прекращение приема препарата Рисарг (см. таблица 6 раздела «Способ применения и дозы»). Пациентам необходимо проводить мониторинг легочных симптомов, указывающих на развитие ИЗЛ/пневмонита, в числе которых могут быть гипоксия, кашель и одышка. У пациентов, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 1-ой степени, коррекция дозы не требуется. Соответствующая медикаментозная терапия и мониторинг должны быть назначены в соответствии с клиническими показаниями. У пациентов, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 2-ой степени, терапию препаратом Рисарг следует прервать до восстановления до ≤ 1 степени, затем возобновить прием в

Старая редакция	Новая редакция
	дозе, уменьшенной до следующего уровня. Пациентам, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 3-ей или 4-ой степени, прием препарата следует окончательно прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).



Никинен С.В.
 Менеджер по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»