

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ибранса, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ибранса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ибранса, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палбоциклиб

Ибранса, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75 мг палбоциклиба.

Ибранса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Ибранса, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 125 мг палбоциклиба.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 настоящего приложения.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ибранса, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой, светло-фиолетового цвета, с гравировкой «Pfizer» с одной стороны таблетки и «PBC 75» – с другой стороны таблетки.

Ибранса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, зеленого цвета, с гравировкой «Pfizer» с одной стороны таблетки и «PBC 100» – с другой стороны таблетки.

Ибранса, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, светло-фиолетового цвета, с гравировкой «Pfizer» с одной стороны таблетки и «PBC 125» – с другой стороны таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ибранса показан к применению у взрослых для лечения HR-положительного, HER2-отрицательного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с:

- ингибитором ароматазы;
- фулвестрантом у женщин после гормональной терапии (см. раздел 5.1).

У женщин в пре- или перименопаузальном периоде гормональная терапия должна сочетаться с назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Ибранса должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Режим дозирования

Рекомендуемая схема приема палбоциклиба: 125 мг внутрь один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1). Полный цикл терапии составляет 28 дней. Лечение препаратом Ибранса следует продолжать до тех пор, пока пациент получает клиническую пользу от терапии или до развития непереносимой токсичности.

Для получения более детальной информации о режиме дозирования ингибитора ароматазы при совместном применении с палбоциклибом см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата (общую характеристику лекарственного препарата). У женщин в период пре- и перименопаузы назначение комбинации палбоциклиба и ингибитора ароматазы должно всегда сочетаться с назначением агониста ЛГРГ (см. раздел 4.4.).

При одновременном применении с препаратом Ибранса рекомендованная доза фулвестранта составляет 500 мг внутримышечно в 1-й, 15-й, 29-й день, а потом один раз в месяц. Для получения более детальной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению фулвестранта (общую характеристику лекарственного препарата). Женщины в пре/перименопаузальном периоде должны получать лечение агонистами ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой до начала лечения и во время лечения комбинацией препарата Ибранса и фулвестранта.

Следует принимать препарат Ибранса примерно в одно и то же время каждый день. В случае возникновения рвоты или при пропуске очередной дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата. Следующую назначенную дозу препарата необходимо принять в обычное для нее время.

Коррекция дозы препарата

Коррекция дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуального профиля безопасности и переносимости.

Для коррекции некоторых нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение/отсрочка, и/или снижение дозы, или полная отмена терапии препаратом Ибранса в соответствии с рекомендациями по коррекции дозы, приведенными в таблицах 1, 2 и 3 (см. раздел 4.4. и раздел 4.8.).

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Ибранса в случае развития нежелательных реакций

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

* Если необходимо дальнейшее снижение дозы препарата (ниже 75 мг в сутки), лечение следует прекратить.

Следует проводить общий анализ крови до начала лечения препаратом Ибранса, в начале каждого цикла терапии, а также на 15-й день каждого из первых двух циклов и по клиническим показаниям.

У пациентов с максимальным уровнем нейтропении 1-й или 2-й степени тяжести на протяжении первых 6 циклов, следует контролировать показатели общего анализа крови в ходе последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Назначение препарата Ибранса рекомендуется при абсолютном количестве нейтрофилов (АКН) $\geq 1000/\text{мм}^3$ и количестве тромбоцитов $\geq 50000/\text{мм}^3$.

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Ибранса и тактика ведения пациентов при развитии гематологической токсичности

Степень выраженности проявлений по СТСАЕ	Коррекция дозы препарата
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
3 степень ^a	<u>1-й день цикла:</u> Следует временно прекратить прием препарата Ибранса до восстановления до ≤ 2-й степени тяжести, повторно выполнить общий анализ крови в течение недели. После восстановления до ≤ 2-й степени тяжести начать следующий цикл терапии в прежней дозе <u>15-й день первых 2 циклов:</u> Если на 15-й день степень тяжести 3, следует продолжить применение препарата Ибранса в <i>текущей дозе</i> до завершения цикла и повторить общий анализ крови на 22-ой день.

	Если на 22-й день степень тяжести - 4, см. ниже рекомендации по изменению дозы при 4-й степени тяжести. Следует оценить необходимость снижения дозы в случае продолжительного (>1 недели) восстановления от нейтропении 3-й степени тяжести или повторяющейся нейтропении 3-й степени тяжести на 1-й день следующих циклов.
3 степень ^б (АКН <1000 – 500/мм ³) + лихорадка ≥ 38,5°C и (или) инфекции	В любое время: Следует отменить прием препарата Ибранса до разрешения симптоматики до ≤ 2-й степени. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4 степень	В любое время: Следует отменить прием препарата Ибранса до разрешения симптоматики до ≤ 2-й степени. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0.

АКН = абсолютное количество нейтрофилов; CTCAE - Общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events); НГН = нижняя граница нормы.

а Таблица применяется ко всем гематологическим нежелательным реакциям, кроме лимфопении (если она не сопровождается клиническими проявлениями, например оппортунистическими инфекциями).

б АКН: степень 1: АКН <НГН - 1500/мм³; степень 2: АКН 1000 - <1500/мм³; степень 3: АКН 500 - < 1000/мм³; степень 4: АКН <500/мм³.

Таблица 3. Коррекция дозы препарата и тактика ведения пациентов при развитии негематологической токсичности

Степень выраженности проявлений по CTCAE	Коррекция дозы препарата
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
Негематологические токсические явления ≥ 3-й степени (если они сохраняются, несмотря на проведенное лечение)	Следует прекратить прием препарата до разрешения симптоматики до уровня: • ≤ 1-й степени; • ≤ 2-й степени (если явления не сопряжены с риском для безопасности пациента). Лечение следует возобновить с более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0.

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Следует полностью прекратить прием препарата Ибранса у пациентов с тяжелым интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ)/пневмонитом тяжелой степени (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекция дозы препарата Ибранса не требуется (см. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек, умеренной или тяжелой степени тяжести (КК (клиренс креатинина) ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы препарата Ибранса не требуется. Имеющихся данных о пациентах, нуждающихся в гемодиализе, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций для данной группы пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Ибранса не требуется. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза препарата Ибранса составляет 75 мг один раз в сутки в соответствии со схемой 3/1 (см. раздел 4.4 и раздел 5.2).

Дети

Препарат Ибранса не применяется для лечения рака молочной железы у пациентов детского возраста. Эффективность препарата ИБРАНСА у детей и подростков в возрасте < 18 лет не подтверждена. Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2). Палбоциклиб не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5).

Таблетки препарата Ибранса следует проглатывать целиком (не следует разжевывать, разламывать или дробить их перед проглатыванием). Не следует принимать таблетки, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена каким-либо иным способом.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Применение препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Женщины в пре/перименопаузальном периоде

Удаление яичников или подавление их функций с помощью агониста ЛГРГ является обязательным при применении препарата Ибранса в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре/перименопаузальном периоде в связи с особенностями механизма действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре/перименопаузальном периоде было изучено только при одновременном назначении агониста ЛГРГ.

Висцеральный криз

Эффективность и безопасность палбоциклиба у пациентов с висцеральным кризом не изучалась (см. *раздел 5.1*).

Гематологические нарушения

При развитии нейтропении 3-й или 4-й степени тяжести рекомендуется временно прекратить терапию, снизить дозу препарата или отложить новый цикл терапии на более позднее время. Следует проводить соответствующий мониторинг (см. *раздел 4.2* и *раздел 4.8*).

Интерстициальное заболевание легких/пневмонит

У пациентов, получавших лечение препаратом Ибранса, могут наблюдаться тяжелые, опасные для жизни или смертельные случаи ИЗЛ и/или пневмонита при одновременном применении с гормональной терапией.

В клинических исследованиях (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) у 1,4% пациентов, получавших препарат Ибранса, наблюдались случаи ИЗЛ/пневмонита любой степени тяжести, у 0,1 % пациентов – 3-й степени, и не было зарегистрировано случаев 4-й степени тяжести или смертельных исходов. Дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита наблюдались в пострегистрационном периоде, сообщалось о смертельных исходах (см. *раздел 4.8*).

Следует проводить мониторинг состояния пациентов на наличие легочных симптомов, указывающих на ИЗЛ/пневмонит (например, гипоксия, кашель, одышка). У пациентов с впервые возникшими или ухудшающимися респираторными симптомами и подозрением на развитие ИЗЛ/пневмонита необходимо немедленно приостановить применение препарата Ибранса и оценить состояние пациента. Следует полностью отменить применение препарата Ибранса у пациентов с ИЗЛ или пневмонитом тяжелой степени (см. *раздел 4.2*).

Инфекции

Поскольку препарат Ибранса обладает миелосупрессивными свойствами, он может быть причиной предрасположенности пациентов к инфекциям.

В рандомизированных клинических исследованиях сообщалось о более высокой частоте инфекций у пациентов, получавших препарат Ибранса, по сравнению с пациентами, получавшими лечение в соответствующей группе сравнения. Инфекции 3-й и 4-й степени тяжести были зарегистрированы у 5,6% и 0,9 % пациентов, соответственно, принимавших лечение препаратом Ибранса в любой комбинации (см. *раздел 4.8*).

Следует проводить мониторинг пациентов на предмет наличия признаков и симптомов инфекции и назначить лечение, которое считается подходящим с медицинской точки зрения (см. *раздел 4.2*).

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

Венозная тромбоэмболия

У пациентов, получавших препарат Ибранса, регистрировались случаи венозной тромбоэмболии (см. *раздел 4.8*). У пациентов следует отслеживать признаки и симптомы тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, и проведения соответствующей лекарственной терапии.

Нарушение функции печени

Необходимо с осторожностью назначать препарат Ибранса пациентам с нарушением функции печени умеренной и тяжелой степени тяжести, тщательно контролируя признаки токсичности (см. разделы 4.2 и 5.2).

Нарушение функции почек

Необходимо с осторожностью назначать препарат Ибранса пациентам с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести, тщательно контролируя признаки токсичности (см. разделы 4.2 и 5.2).

Одновременное применение с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут приводить к повышению токсичности (см. раздел 4.5). Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A во время лечения палбоциклибом. Следует рассматривать совместное применение только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если невозможно избежать совместного применения сильного ингибитора CYP3A с палбоциклибом, следует уменьшить дозу препарата Ибранса до 75 мг один раз в сутки. После отмены сильного ингибитора CYP3A необходимо увеличить дозу препарата Ибранса (через 3–5 периодов полувыведения данного ингибитора), до дозы, которая использовалась до начала терапии сильным ингибитором CYP3A (см. раздел 4.5).

Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A может привести к понижению экспозиции палбоциклиба и, следовательно, к риску снижения эффективности. По этой причине следует избегать одновременного применения сильных индукторов изофермента CYP3A и палбоциклиба. Коррекция дозы не требуется при одновременном применении палбоциклиба с умеренными индукторами изофермента CYP3A (см. раздел 4.5).

Женщины детородного возраста или их мужчины-партнеры

Женщины детородного возраста или их мужчины-партнеры должны использовать самые надежные методы контрацепции во время приема препарата Ибранса (см. раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Палбоциклиб метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A и сульфотрансферазой SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб является слабым, зависимым от времени ингибитором изофермента CYP3A.

Воздействие других лекарственных препаратов на фармакокинетику палбоциклиба

Влияние ингибиторов изофермента CYP3A

При одновременном многократном приеме итраконазола в дозе 200 мг с палбоциклибом в дозе 125 мг однократно наблюдалось увеличение системной экспозиции (AUC_{inf}) и пиковой концентрации (C_{max}) палбоциклиба в плазме крови на 87% и 34%, соответственно, по сравнению с однократным приемом только палбоциклиба в дозе 125 мг. Следует избегать одновременного назначения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, включая, среди прочего: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир,

нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, теллапревир, телитромбин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок (см. раздел 4.2 и раздел 4.4).

Коррекции дозы не требуется при одновременном применении со слабыми или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

Влияние индукторов изофермента CYP3A

Одновременное применение многократных доз рифампицина по 600 мг и однократной дозы 125 мг палбоциклиба приводило к снижению значения AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба в плазме крови на 85% и 70%, соответственно, по сравнению с однократным приемом палбоциклиба в дозе 125 мг.

Следует избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A, включая, среди прочего, карбамазепин, энзалутамид, фенитоин, рифампицин и препараты на основе Зверобоя продырявленного (см. раздел 4.3 и раздел 4.4).

При однократном приеме препарата Ибранса 125 мг на фоне многократного приема модафинила в дозе 400 мг наблюдается снижение AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 32% и 11%, соответственно, по сравнению с однократным приемом только препарата Ибранса в дозе 125 мг. Коррекция дозы не требуется при применении умеренных индукторов изофермента CYP3A (раздел 4.4).

Влияние лекарственных средств, понижающих значение pH желудочного сока

После однократного приема таблетки препарата Ибранса 125 мг натощак на фоне многократного приема ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола не наблюдалось изменения скорости и степени всасывания палбоциклиба по сравнению с однократным приемом только таблетки препарата Ибранса 125 мг.

Принимая во внимание менее выраженное влияние антагонистов H₂-рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, предполагается отсутствие клинически значимого влияния антагонистов H₂-рецепторов или местных антацидов на экспозицию палбоциклиба.

Воздействие палбоциклиба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесной концентрации у человека обладает слабым, зависящим от времени ингибирующим влиянием на изофермент CYP3A. Одновременное применение мидазолама на фоне многократного приема препарата Ибранса повышало значения AUC_{inf} и C_{max} мидазолама в плазме крови на 61% и 37%, соответственно, по сравнению с приемом только мидазолама.

Может потребоваться снижение дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом (например, алфентанила, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, эверолимуса, фентанила, пимозида, хинидина, сиролимуса и такролимуса) при одновременном применении с препаратом Ибранса, поскольку препарат Ибранса может повышать их экспозицию.

Взаимодействие палбоциклиба и летрозола

Данные, касающиеся оценки лекарственного взаимодействия в клиническом исследовании у пациентов с раком молочной железы, показали, что лекарственное взаимодействие между палбоциклибом и летрозолом при одновременном применении этих двух препаратов отсутствует.

Влияние тамоксифена на экспозицию палбоциклиба

Данные, полученные в ходе исследования лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев мужского пола, продемонстрировали, что экспозиция палбоциклиба при одновременном однократном применении палбоциклиба и многократном применении тамоксифена сопоставима со значениями экспозиции, когда применялся только палбоциклиб.

Взаимодействие палбоциклиба и фулвестранта

Данные, полученные в клиническом исследовании у пациентов с раком молочной железы, продемонстрировали, что клинически значимое взаимодействие между палбоциклибом и фулвестрантом при одновременном применении этих двух лекарственных препаратов отсутствует.

Взаимодействие палбоциклиба с оральными контрацептивами

Исследования лекарственных взаимодействий с оральными контрацептивами не проводились (см. раздел 4.6).

In vitro исследования с транспортными белками

По данным исследований *in vitro* предполагается, что палбоциклиб ингибирует транспортные белки Р-гликопротеин в кишечнике (Р-gp) и белок резистентности рака молочной железы (BCRP). Следовательно, применение палбоциклиба с лекарственными препаратами, являющимися субстратами Р-gp (например, дигоксина, дабигатрана, колхицина) или BCRP (например, правастатина, розувастатина, флувастатин, сульфасалазина) может повышать их терапевтический эффект и частоту нежелательных реакций.

По данным исследований *in vitro*, палбоциклиб может ингибировать захват переносчика органических катионов OCT1 и затем может увеличивать воздействие лекарственных средств, являющихся субстратами этого переносчика (например, метформина).

Межлекарственные взаимодействия между палбоциклибом и статинами

Одновременное применение палбоциклиба со статинами, которые являются субстратами CYP3A4 и (или) BCRP, может усилить риск развития рабдомиолиза из-за повышения концентрации статинов в плазме крови. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, включая случаи с летальным исходом, после одновременного применения палбоциклиба с симвастатином или аторвастатином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, принимающие этот препарат, или их мужчины-партнеры, должны использовать надежные методы контрацепции (например, двойной барьерный метод контрацепции) во время терапии препаратом Ибранса и в течение, как минимум, 3 недель или 14 недель после приема последней дозы препарата для женщин и мужчин, соответственно (см. раздел 4.5).

Беременность

Данные о применении палбоциклиба у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Результаты исследований на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Не рекомендуется применение препарата Ибранса во время беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

Лактация

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на продукцию грудного молока, его проникновения в грудное молоко или влияния на развитие младенца, находящегося на грудном вскармливании у людей или на животных, не проводились. Неизвестно, выделяется ли палбоциклиб в грудное молоко человека. В период терапии препаратом Ибранса грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

В доклинических исследованиях репродуктивной токсичности не было выявлено влияния на эстральный цикл (самки крыс) или спаривание и фертильность у крыс (самец или самка). Тем не менее, не было получено клинических данных о фертильности у людей. На основании результатов исследования мужской репродуктивной системы (дегенерация семенных канальцев в яичке, эпидидимальная гипоспермия, снижение подвижности и плотности сперматозоидов и снижение секреции простаты) в доклинических исследованиях по безопасности мужская фертильность может быть нарушена на фоне лечения палбоциклибом (см. раздел 5.3). Таким образом, мужчины могут рассмотреть возможность консервации спермы до начала терапии препаратом Ибранса.

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

Препарат Ибранса оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако препарат Ибранса может вызывать повышенную утомляемость, и пациенты должны проявлять осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Ибранса основан на объединенных данных 872 пациентов, получавших палбоциклиб в сочетании с гормональной терапией (N = 527 в сочетании с летрозолом и N = 345 в сочетании с фулвестрантом) в рандомизированных клинических исследованиях HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы.

Наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями любой степени тяжести, отмечавшимися на фоне терапии палбоциклибом в рандомизированных клинических исследованиях, были нейтропения, инфекции, лейкопения, повышенная утомляемость, тошнота, стоматит, анемия, диарея, алопеция и тромбоцитопения. Наиболее частыми ($\geq 2\%$) нежелательными реакциями степени тяжести ≥ 3 у пациентов, принимающих палбоциклиб, были нейтропения, лейкопения, инфекции, анемия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышенная утомляемость и повышение значений аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Снижение или коррекция дозы препарата вследствие развития любых нежелательных реакций потребовалось у 38,4% пациентов, принимавших препарат Ибранса в ходе рандомизированных клинических исследований, вне зависимости от комбинации лекарственных препаратов.

Полная отмена терапии, связанная с развитием любых нежелательных реакций, потребовалось у 5,2% пациентов, принимавших препарат Ибранса в ходе рандомизированных клинических исследований, вне зависимости от комбинации лекарственных препаратов.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 приведены нежелательные реакции на основании объединенных данных, полученных из 3 рандомизированных клинических исследований. Медиана продолжительности терапии палбоциклибом согласно объединенным данным на время проведения окончательного анализа общей выживаемости (ОВ) составляла 14,8 месяцев.

В таблице 5 приведены отклонения результатов лабораторных показателей, наблюдаемых в объединенных данных, полученных из 3 рандомизированных клинических исследований.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется как: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечастые ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В каждой категории частоты нежелательные реакции располагаются в порядке убывания степени серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции на основании объединенного набора данных, полученного из 3 рандомизированных исследований (N=872), а также на основании опыта пострегистрационного применения препарата

Системно-органный класс Частота встречаемости Предпочтительный термин ^a (ПТ)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 (%)	Степень тяжести 4 (%)
Инфекционные и паразитарные заболевания <i>Очень частые инфекции^b</i>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
<i>Очень частые</i>			
нейтропения ^В	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
лейкопения ^Г	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
анемия ^Д	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
тромбоцитопения ^Е	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Частые</i>			
фебрильная нейтропения	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Нарушения обмена веществ и питания			
<i>Очень частые</i>			
пониженный аппетит	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Нарушения со стороны нервной системы			
<i>Частые</i>			
дисгевзия	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нарушение со стороны глаз			
<i>Частые</i>			
затуманенное зрение	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
повышенное слезотечение	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
сухость слизистой оболочки глаз	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нарушения со стороны сосудов			
<i>Частые</i>			
венозная тромбозмболия ^{*,И}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Нарушение со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			
<i>Частые</i>			
носовое кровотечение	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ИЗЛ/пневмонит ^{*З}	12(1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
<i>Очень частые</i>			
стоматит ^Е	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
тошнота	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
диарея	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
рвота	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
<i>Очень частые</i>			
сыпь ^Ж	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
алопеция	234 (26,8)	Н/П	Н/П
сухость кожи	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Частые</i>			
синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Нечастые</i>			
кожная красная волчанка	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
мультиформная эритема	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Общие расстройства и нарушения в месте введения			
<i>Очень частые</i>			
повышенная утомляемость	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
астения	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
пирексия	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Отклонения результатов лабораторных исследований			
<i>Очень частые</i>			
повышение уровня АЛТ	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
повышение уровня АСТ	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Частые</i>			
повышение уровня креатинина в крови	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; N/n=количество пациентов; Н/П=не применимо; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

^а ПТ перечислены в соответствии с MedDRA 17.1.

^б Термин «инфекции» включает любой зарегистрированный ПТ, который входит в системно-органный класс «Инфекционные и паразитарные заболевания».

^в Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, понижение количества нейтрофилов.

^г Термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения, понижение количества лейкоцитов.

^д Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита.

^е Термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения, понижение количества тромбоцитов.

^ё Термин «стоматит» включает следующие ПТ: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, изъязвление слизистой оболочки полости рта, воспаление слизистой оболочки, боль во рту, дискомфорт во рту, боль в ротоглотке и стоматит.

^ж Термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, акнеформный дерматит и токсикодермия

^з Термин «ИЗЛ/пневмонит» включает любые зарегистрированные ПТ, которые являются частью стандартизированного запроса MedDRA Интерстициальное заболевание легких (узкий запрос).

^и Венозная тромбоэмболия включает следующие ПТ: тромбоэмболия легочной артерии, эмболия, тромбоз глубоких вен, периферическая эмболия, тромбоз.

Таблица 5. Отклонения результатов лабораторных исследований от нормы на основании объединенного набора данных, полученного из 3 рандомизированных клинических исследований (N=872)

Отклонение от нормы результатов лабораторных анализов	Препарат Ибранса в комбинации с летрозолом или фулвестрантом			Группа сравнения *		
	Все степени тяжести и (%)	Степень тяжести 3 (%)	Степень тяжести 4 (%)	Все степени тяжести и (%)	Степень тяжести 3 (%)	Степень тяжести 4 (%)
Снижение количества лейкоцитов	97,4	41,8	1,0	26,0	0,2	0,2
Снижение количества нейтрофилов	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Повышение уровня креатинина в крови	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Анемия	80,1	5,6	Н/П	42,1	2,3	Н/П
Снижение количества тромбоцитов	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

N — количество пациентов; Н/П=не применимо;

Примечание: Степень тяжести результатов лабораторных исследований оценивается в соответствии с CTCAE NCI (National Cancer Institute) 4.0.

*летрозол или фулвестрант.

Описание отдельных нежелательных реакций

В целом нейтропения любой степени тяжести была зарегистрирована у 716 (82,1%) пациентов, получавших препарат Ибранса, независимо от комбинации. Нейтропения степени тяжести 3 зарегистрирована у 500 (57,3%) пациентов, а нейтропения степени тяжести 4 - у 97 (11,1%) пациентов (см. таблицу 4).

Медиана времени до первого эпизода нейтропении любой степени тяжести составляла 15 дней (12-700 дней), а медиана продолжительности нейтропении ≥ 3 степени тяжести составляла 7 дней в 3 рандомизированных клинических исследованиях.

Фебрильная нейтропения была отмечена у 0,9% пациентов, получавших препарат Ибранса в комбинации с фулвестрантом, и у 1,7% пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом.

Фебрильная нейтропения отмечена примерно у 2% пациентов, получавших препарат Ибранса в течение всей клинической программы.

Пациенты детского возраста

Применение палбоциклиба в комбинации с химиотерапевтическими препаратами оценивалось в популяции 79 пациентов детского возраста с солидными опухолями, включая рецидивирующую или рефрактерную саркому Юинга, в исследовании A5481092 (см. раздел 5.1). Профиль безопасности палбоциклиба в данном исследовании с участием детей соответствовал известному профилю безопасности у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

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

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

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

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73
Эл.почта: admin@pharm.am
http://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
Тел.: +996 (312) 21-05-08
Эл.почта: vigilance@pharm.kg
http://www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки палбоциклиба может возникать как желудочно-кишечная (например, тошнота, рвота), так и гематологическая (например, нейтропения) токсичность, и следует обеспечивать общее поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EF01

Механизм действия

Палбоциклиб представляет собой высокоселективный обратимый ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 являются компонентами нисходящих сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток.

Фармакодинамические эффекты

Посредством ингибирования CDK4/6 палбоциклиб снижал пролиферацию клеточных линий, блокируя переход клеток из G1 фазы в S-фазу клеточного цикла. Тестирование палбоциклиба на панели молекулярно профилированных клеточных линий рака молочной железы показало высокую активность при люминальном раке молочной железы, в частности эстроген-позитивном (ER+) раке молочной железы. В тестируемых клеточных линиях потеря ретинобластомного (Rb) протеина ассоциировалась с потерей активности палбоциклиба. Тем не менее, в последующем исследовании свежих образцов опухоли никакой связи между экспрессией RB1 и ответом опухоли не наблюдалось. Аналогичным образом не наблюдалось никакой связи при изучении ответа на палбоциклиб в моделях *in vivo* с полученными у пациентов ксенотрансплантатами (модели PDX). Доступные клинические данные приведены в разделе клинической эффективности и безопасности (см. раздел 5.1).

Электрофизиология сердца

Влияние палбоциклиба на интервал QT, оцениваемый по частоте сердечных сокращений (QTc), определяли с использованием электрокардиограммы (ЭКГ) в контролируемом временем, которая оценивала изменение от исходного состояния 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 оказывал существенного клинического влияния на интервал QTc.

Клиническая эффективность и безопасность

Рандомизированное клиническое исследование фазы 3 PALOMA-2: препарат Ибранса в комбинации с летрозолом

Эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом в сравнении с летрозолом в комбинации с плацебо оценивали в международном, рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом сравнительном исследовании в параллельных группах у женщин с ER-позитивным, HER2-негативным местнораспространенным раком молочной железы, не подходящих для хирургического лечения посредством резекции или лучевой терапии или у женщин с метастатическим раком молочной железы, ранее не получавших системную терапию по поводу распространенной болезни.

Всего было рандомизировано 666 пациентов в соотношении 2:1 для получения препарата Ибранса в комбинации с летрозолом или плацебо в комбинации с летрозолом. Стратификация была по локализации метастазов (висцеральные по сравнению с невисцеральными) и по продолжительности интервала без признаков заболевания от окончания (нео)адьювантной терапии и до рецидива заболевания (*de novo* метастазы в сравнении с ≤ 12 месяцев, и в сравнении с > 12 месяцев) и по типу предыдущей (нео)адьювантной противоопухолевой терапии (с предшествовавшей гормональной терапией по сравнению без нее). Пациенты с прогрессирующим симптомным висцеральным распространением, у которых был риск развития опасных для жизни осложнений в краткосрочной перспективе (включая пациентов с массивным неконтролируемым выпотом [плевральный, перикардальный, перитонеальный], легочным лимфангитом и поражением печени более 50%), не подходили для участия в исследовании.

Пациенты получали назначенную терапию до прогрессирования заболевания, ухудшения симптомов заболевания, развития неприемлемой токсичности, смерти или отказа от участия в исследовании, в зависимости от того, что произошло первым. Переход между группами лечения не допускался.

Пациенты были хорошо сопоставимы по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами палбоциклиб плюс летрозол и плацебо плюс летрозол. Медиана возраста пациентов, включенных в данное исследование, составила 62 года (диапазон от 28 до 89 лет). 48,3% пациентов получали химиотерапию и 56,3% получали антигормональную терапию в ходе неоадьювантного или адьювантного лечения до того, как у них был диагностирован распространенный рак молочной железы. 37,2% пациентов не получали системную терапию в ходе неоадьювантного или адьювантного лечения. У большинства пациентов (97,4%) на исходном уровне имелись метастазы, 23,6% пациентов имели только костные метастазы и 49,2% пациентов - висцеральные метастазы.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), которая фиксировалась исследователем в соответствии с критериями

оценки ответа для солидных опухолей (RECIST) v1.1. Вторичные конечные точки оценки эффективности включали объективный ответ (ОО), частоту клинической эффективности (ЧКЭ), безопасность и изменение качества жизни (QoL).

На дату среза данных 26 февраля 2016 года, исследование достигло своей первичной цели по улучшению ВБП. Отношение рисков (ОР) составило 0,576 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,46; 0,72) в пользу комбинации палбоциклиба с летрозолом, со стратифицированным логарифмическим рангом, с 1-сторонним значением $p < 0,000001$. Обновленный анализ первичных и вторичных конечных точек был выполнен после дополнительных 15 месяцев наблюдения (дата среза данных: 31 мая 2017 года). Анализ ВБП был проведен после 405 событий; 245 событий (55,2%) в группе «палбоциклиб плюс летрозол» и 160 (72,1%) в группе сравнения, соответственно.

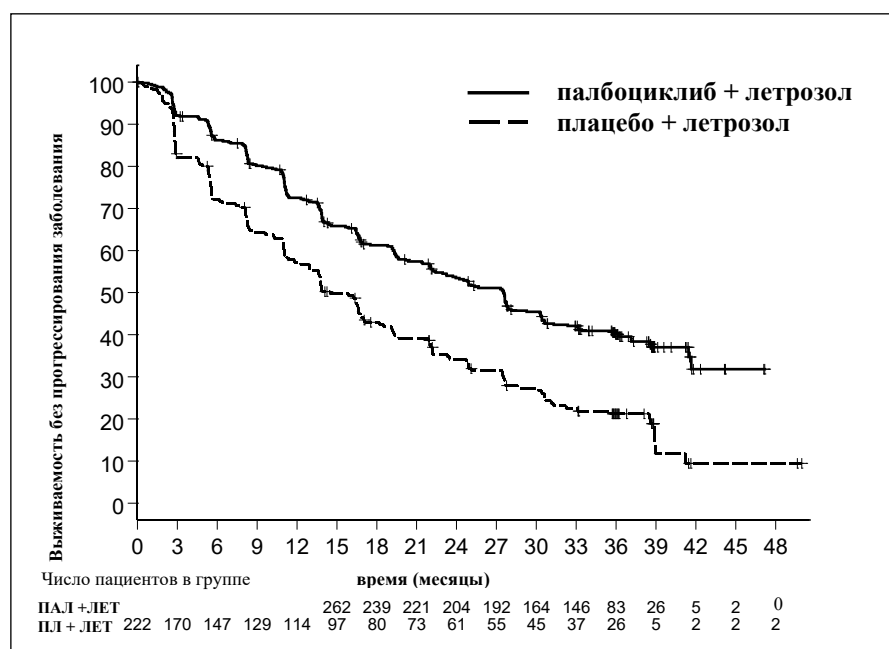
В таблице 6 приведены результаты эффективности, основанные на первичном и обновленном анализе исследования PALOMA-2, оцениваемых исследователем и по независимой оценке.

Таблица 6. PALOMA-2 (ИТТ) - Результаты эффективности, основанные на первичных и обновленных датах среза данных

	первичный анализ (дата среза данных 26 февраля 2016 г.)		обновленный анализ (дата среза данных 31 мая 2017 г.)	
	Ибранса в комбинации с летрозолом (N = 444)	плацебо плюс летрозол (N = 222)	Ибранса в комбинации с летрозолом (N = 444)	плацебо плюс летрозол (N = 222)
Выживаемость без прогрессирования заболевания по оценке исследователя				
Количество событий (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Медиана ВБП (месяцы, 95 % ДИ)	24,8 (22,1; НПО)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Отношение рисков (95 % ДИ) и р-значение	0,576 (0,463; 0,718), p <0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p <0,000001	
Выживаемость без прогрессирования заболевания по независимой оценке				
Количество событий (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Медиана ВБП (месяцы, 95 % ДИ)	30,5 (27,4; НПО)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Отношение рисков (95 % ДИ) и одностороннее р-значение	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
ОО* [% (95% ДИ)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
ОО* у пациентов с измеримыми очагами заболевания [% (95% ДИ)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
ЧКЭ* (% , 95 % ДИ)	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)
N - количество пациентов; ДИ - доверительный интервал; НПО - не поддается оценке; ОО=объективный ответ; ЧКЭ=частота клинической эффективности; ИТТ - выборка «пациенты с назначенным лечением» (intent-to-treat); ВБП=выживаемость без прогрессирования заболевания. * Результаты вторичных конечных точек основаны на подтвержденных или неподтвержденных ответах в соответствии RECIST 1.1.				

Кривые Каплана-Мейера ВБП, которые основываются на данных обновленной даты среза 31 мая 2017 г., отображены на рисунке 1 ниже.

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (по оценке исследователя, выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT) (intent-to-treat)» – исследование PALOMA-2 (31 мая 2017г.)



ЛЕТ — летрозол; ПАЛ — палбоциклиб; ПЛ — плацебо;

Была проведена серия предварительно определенных подгрупповых анализов ВБП, основанная на прогностических факторах и исходных характеристиках, для исследования внутренней согласованности эффекта лечения. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в пользу группы «палбоциклиб плюс летрозол» наблюдалось во всех подгруппах пациентов, определяемых факторами стратификации и базовыми характеристиками в первичном и обновленном анализе.

На основании данных, полученных на дату среза данных 31 мая 2017 г., снижение риска продолжало наблюдаться в следующих подгруппах: (1) пациенты с висцеральными метастазами (ОР 0,62 [95% ДИ: 0,47; 0,81], медиана выживаемости без прогрессирования [мВБП] 19,3 месяцев против 12,3 месяцев) или без висцеральных метастазов (ОР 0,50 [95% СІ: 0,37; 0,67], мВБП 35,9 месяцев против 17,0 месяцев) и (2) пациенты либо только с наличием метастазов в костной ткани (ОР 0,41 [95% ДИ: 0,26; 0,63], мВБП 36,2 месяца против 11,2 месяца) или без метастазов костной ткани (0,62 [95% ДИ: 0,50; 0,78], мВБП 24,2 месяца против 14,5 месяцев). Аналогичным образом, снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе «палбоциклиб плюс летрозол» наблюдалось у 512 пациентов, у которых опухоль давала положительный результат на экспрессию белка Rb по данным иммуногистохимии (ИГХ) (ОР 0,543 [95% ДИ: 0,433; 0,681], мВБП 27,4 месяца против 13,7 месяцев). Для 51 пациента с отрицательными результатами экспрессии белка Rb по данным ИГХ, различие между группами лечения не было статистически значимым (ОР 0,868 [95% ДИ: 0,424; 1,777], мВБП 23,2 против 18,5 месяцев) для группы «палбоциклиб плюс летрозол» по сравнению с группой «плацебо плюс летрозол», соответственно.

Дополнительные показатели эффективности (ОО и время до ответа опухоли (ВДО)), которые оценивались в подгруппах пациентов с висцеральными метастазами или без них на основании данных на дату обновленного среза данных 31 мая 2017 года, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты эффективности у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами по данным клинического исследования PALOMA-2 выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT)», дата среза данных 31 мая 2017 года)

	Висцеральные метастазы		Невисцеральные метастазы	
	Ибранса плюс летрозол (N=214)	плацебо плюс летрозол (N=110)	Ибранса плюс летрозол (N=230)	плацебо плюс летрозол (N=112)
ОО [% (95% ДИ)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
ВДО, медиана [месяцы (диапазон)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

N=количество пациентов; ДИ=доверительный интервал; ОО=объективный ответ, основанный на подтвержденных и неподтвержденных ответах в соответствии с RECIST 1.1; ВДО=время до первого ответа опухоли.

Во время обновленного анализа медиана времени от начала рандомизации до второй последующей терапии составляла 38,8 месяцев в группе «палбоциклиб плюс летрозол» и 28,8 месяцев в группе «плацебо плюс летрозол», ОР 0,73 (95% ДИ: 0,58; 0,91).

Результаты окончательного анализа ОВ в рамках исследования PALOMA-2 представлены в таблице 8. После медианного времени последующего наблюдения (90 месяцев) окончательные показатели ОВ не были статистически значимыми. Кривые Каплана — Мейера для ОВ представлены на рисунке 2.

Таблица 8. Исследование PALOMA-2 (выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT)») — результаты финального анализа ОВ

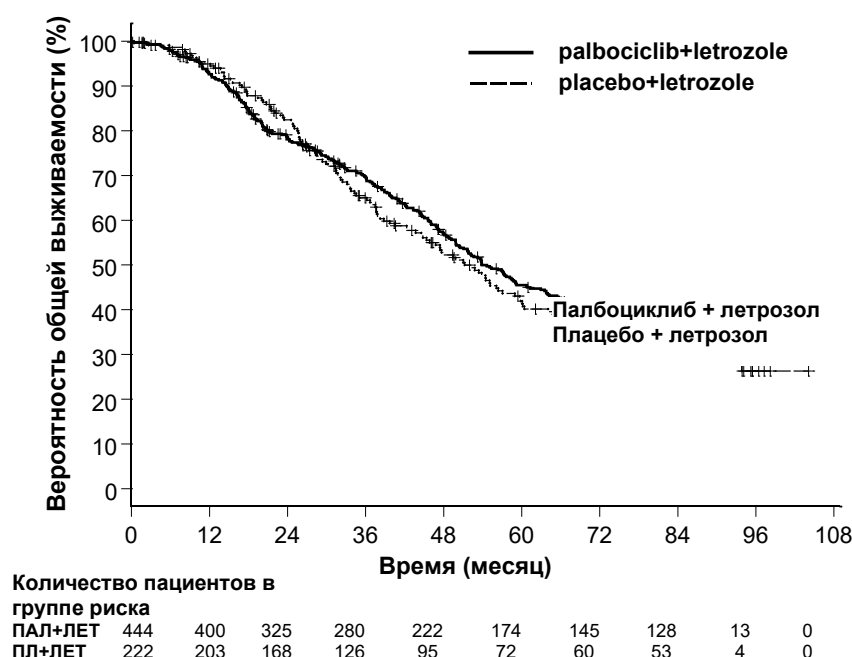
Финальная общая выживаемость (ОВ) (дата среза данных: 15 ноября 2021 г.)		
	Ибранса в комбинации с летрозолом (N = 444)	Плацебо в комбинации с летрозолом (N = 222)
Количество событий (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Количество пациентов, для которых продолжается последующее наблюдение (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Медиана ОВ (месяцы (95 % ДИ))	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Отношение рисков (95 % ДИ) и р-значение [†]	0,956 (0,777, 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

ДИ — доверительный интервал.

* Статистически незначимо.

[†] 2-стороннее р-значение по результатам проверки по логарифмическому критерию со стратификацией по локализации заболевания (с висцеральными и невисцеральными метастазами) на каждую группу рандомизации.

Рисунок 2. Кривые Каплана — Мейера для общей выживаемости (выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT)») — исследование PALOMA-2



ПАЛ — палбоциклиб; ЛЕТ — летрозол; ПЛ — плацебо.

Рандомизированное клиническое исследование 3 фазы PALOMA-3: препарат Ибранса в комбинации с фулвестрантом

Эффективность палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом по сравнению с комбинацией плацебо плюс фулвестрант оценивали в международном, рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом сравнительном исследовании с параллельными группами у женщин с HR-положительным, HER2-отрицательным местнораспространенным раком молочной железы, не подлежащим хирургическому лечению или лучевой терапии с целью излечения, или метастатическим раком молочной железы, независимо от менопаузального статуса, у которых заболевание прогрессировало после ранее проведенной гормональной терапии в качестве неоадьювантного или адьювантного лечения или лечения по поводу метастазов.

Всего 521 женщина в период пре/перименопаузы и постменопаузы, у которой болезнь прогрессировала на 12-ом месяце или в течение 12 месяцев после завершения адьювантной гормональной терапии или в 1-ый месяц или в течение 1 месяца от предшествующей гормональной терапии по поводу распространенной болезни, была рандомизирована в соотношении 2:1 в группу палбоциклиб плюс фулвестрант или в группу применения плацебо плюс фулвестрант, и они были стратифицированы на основании задокументированной чувствительности к предыдущей гормональной терапии, данных менопаузального статуса на момент включения в исследование (период пре/перименопаузы по сравнению с периодом постменопаузы) и наличия висцеральных метастазов. В исследование были включены женщины в период пре/перименопаузы, которые принимали агонист ЛГРГ гозерелин. Пациенты с прогрессирующим/метастатическим, симптомным висцеральным распространением, у которых был риск развития опасных для жизни

осложнений в краткосрочной перспективе (включая пациентов с массивными неконтролируемыми выпотами [плевральный, перикардальный, перитонеальный], легочным лимфангитом и поражением печени более 50%), не подходили для участия в исследовании.

Пациенты продолжали принимать назначенное лечение до момента объективного прогрессирования заболевания, усугубления симптомов, развития неприемлемой токсичности, смерти или отзыва согласия, в зависимости от того, что произошло первым. Переход между группами лечения не разрешался.

Пациенты были хорошо сопоставимы по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами палбоциклиб плюс фулвестрант и плацебо плюс фулвестрант. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составляла 57 лет (диапазон: от 29 до 88 лет). В каждой группе лечения большинство пациентов в исследовании принадлежали к европеоидной расе, имели задокументированную чувствительность к предшествующей гормональной терапии и находились в постменопаузе. Около 20% пациентов были в пре/перименопаузе. Все пациенты ранее получали системную терапию, и большинство пациентов ранее проходили химиотерапию по поводу своего первоначального диагноза. У более половины пациентов (62%) показатель общего состояния по шкале ECOG был 0, у 60% были висцеральные метастазы, и 60% получили более 1 предшествующей гормональной терапии по поводу своего первоначального диагноза.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователя, в соответствии с критериями RECIST 1.1. Дополнительные анализы ВБП были основаны на данных независимой централизованной рентгенологической оценки. Вторичные конечные точки включали ОО, ЧКЭ, ОВ, безопасность и время до ухудшения (ВДУ) болевого синдрома.

В этом исследовании была достигнута первичная конечная точка — увеличение ВБП по оценке исследователя при промежуточном анализе, проведенном по достижении 82% запланированных событий для ВБП. Результаты пересекались с предварительно определенной границей эффективности Хайбиттла-Пето ($\alpha = 0,00135$), продемонстрировав статистически значимое увеличение продолжительности ВБП и клинически значимый эффект лечения.

Более зрелые обновленные данные по эффективности представлены в таблице 9.

Медиана времени последующего наблюдения составила 45 месяцев, после чего был проведен финальный анализ ОВ на основе 310 событий (60% рандомизированных пациентов). Наблюдалась 6,9-месячная разница медианы ОВ в группе палбоциклиб плюс фулвестрант по сравнению с группой плацебо плюс фулвестрант; данный результат не был статистически значимым при заранее заданном уровне значимости 0,0235 (1-сторонний). В группе плацебо плюс фулвестрант 15,5% рандомизированных пациентов получали палбоциклиб и другие ингибиторы CDK в качестве последующего лечения после прогрессирования.

Результаты ВБП по оценке исследователя, и финальные данные ОВ из исследования PALOMA-3 представлены в таблице 9. Соответствующие графики Каплана-Мейера показаны на рисунках 3 и 4, соответственно.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности — исследование РАТОМА-3 (по оценке исследователя; выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT)»)

	Обновленный анализ (дата среза данных 23 октября 2015 года)	
	Препарат Ибранса плюс фулвестрант (N=347)	плацебо плюс фулвестрант (N=174)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Количество событий (%)	200 (57,6 %)	133 (76,4 %)
Медиана ВБП (месяцы, 95% ДИ)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Отношение рисков (95 % ДИ), р-значение	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Вторичные конечные точки		
ОО [% (95 % ДИ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
ОО (измеримые очаги заболевания) [% (95% ДИ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
ЧКЭ [(%, 95 % ДИ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Финальные данные по общей выживаемости (ОВ) (дата среза данных 13 апреля 2018)		
Количество событий (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месяцы (95% ДИ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Отношение рисков (95% ДИ)) и р- значение†	0,814 (0,644; 1,029)* p=0,0429†*	

ЧКЭ=частота клинической эффективности; ДИ - доверительный интервал; N - количество пациентов;
 ОО=объективный ответ.

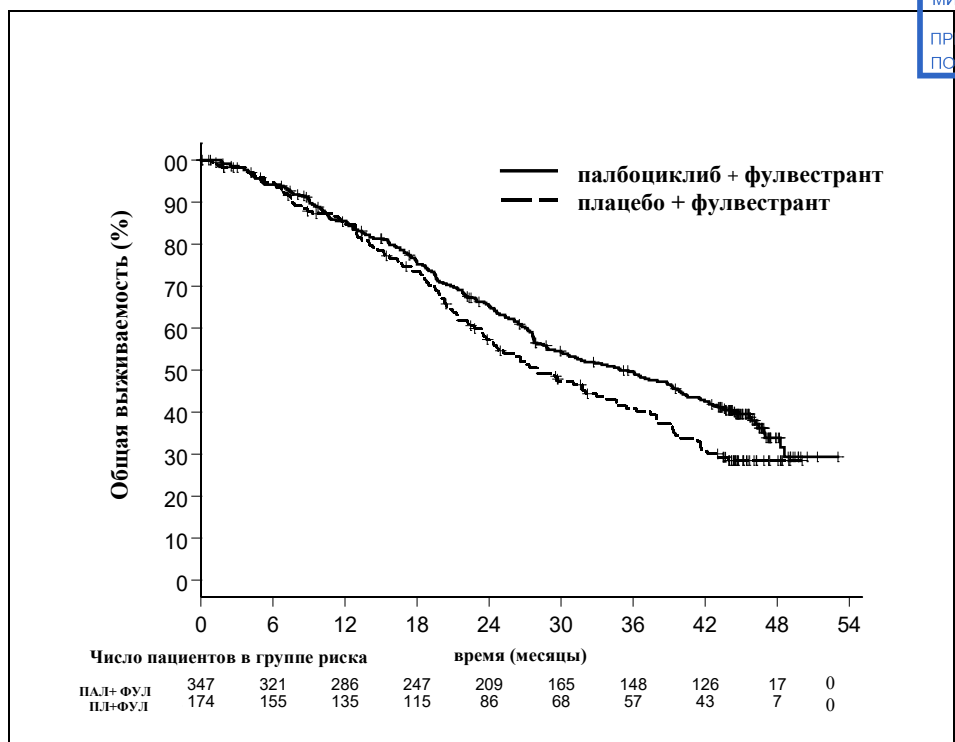
Результаты для вторичных конечных точек основываются на подтвержденных и неподтвержденных ответах в соответствии с RECIST 1.1.

* статистически незначимо.

† 1-стороннее р-значение по результатам проверки по логарифмическому критерию, стратифицированное по наличию висцеральных метастазов и чувствительности к предшествующей гормональной терапии при рандомизации.



Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости (выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT)») — исследование PALOMA-3 (дата среза данных 13 апреля 2018)



ФУЛ — фулвестрант; ПАЛ — палбоциклиб; ПЛ — плацебо.

Дополнительные показатели эффективности (ОО и время до ответа опухоли (ВДО)), оцениваемые в подгруппах пациентов с висцеральными или невисцеральными метастазами, показаны в таблице 10.

Таблица 10. Результаты эффективности при висцеральных или невисцеральных метастазах из исследования PALOMA-3 (выборка «пациенты с назначенным лечением (ITT)»)

	Висцеральные метастазы		Невисцеральные метастазы	
	Ибранса плюс фулвестрант (N=206)	плацебо плюс фулвестрант (N=105)	Ибранса плюс фулвестрант (N=141)	плацебо плюс фулвестрант (N=69)
ОО [%, (95% ДИ)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, медиана [месяцы (диапазон)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N=количество пациентов; ДИ=доверительный интервал; ОО= объективный ответ, основанный на подтвержденных или не подтвержденных ответах в соответствии с RECIST 1.1; ВДО= время до ответа опухоли.

Симптомы, о которых сообщили пациенты, оценивались с использованием опросника по оценке качества жизни (QLQ)-C30 Европейской организации исследований и лечения рака (EORTC) и его модуля для рака молочной железы (EORTC QLQ-BR23). Всего 335 пациентов в группе палбоциклиб плюс фулвестрант и 166 пациентов в группе только фулвестрант заполнили опросник в начале исследования и, по крайней мере, на 1 последующем визите.

Время до ухудшения заранее определили как время между исходным уровнем и первым появлением результата на ≥ 10 баллов выше исходного значения. Добавление палбоциклиба к фулвестранту привело к улучшению симптомов за счет статистически значимого увеличения времени до ухудшения болевого симптома по сравнению с плацебо плюс фулвестрант (медиана 8,0 месяцев по сравнению с 2,8 месяца; ОР 0,64 [95% ДИ: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Пациенты детского возраста

В открытой рандомизированной части исследования A5481092, которая относилась к фазе 2, оценивали эффективность комбинации палбоциклиба с иринотеканом и темозоломидом в сравнении с применением только иринотекана и темозоломида при лечении пациентов детского (от 2 до < 18 лет) и юношеского (от 18 до 20 лет) возраста с рецидивирующей или рефрактерной саркомой Юинга, для которых отсутствует стандартная терапия.

В отношении 33 случаев бессобытийной выживаемости (61,1 % от 54 участников) был проведен промежуточный анализ с предварительно заданными параметрами. Наблюдаемое ОР для комбинации палбоциклиб + иринотекан + темозоломид по сравнению с применением только иринотекана с темозоломидом составило 2,03 (95 % ДИ: 0,902; 4,572; 1-стороннее стратифицированное р-значение = 0,9621).

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства представить результаты исследований с препаратом Ибранса во всех подгруппах пациентов детского возраста при лечении рака молочной железы (см. *раздел 4.2.* для получения информации об использовании в педиатрии).

5.2. Фармакокинетические свойства

Исследование фармакокинетики (ФК) палбоциклиба проводилось у пациентов с солидными опухолями, включая пациентов с распространенным раком молочной железы, а также у здоровых добровольцев.

Абсорбция

Значение $C_{\max}$ палбоциклиба, как правило, достигается через 4-12 часов (время до достижения максимальной концентрации [$T_{\max}$]) после перорального приема таблеток Ибранса. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба при приеме внутрь в дозе 125 мг составляет 46%. В целом, AUC и $C_{\max}$ в диапазоне доз от 25 мг до 225 мг возрастают пропорционально дозе препарата. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах палбоциклиба один раз в сутки происходит кумуляция препарата, при этом медиана коэффициента кумуляции составляет 2,4 (диапазон: от 1,5 до 4,2).

Влияние приема пищи

Значения AUC_{inf} и $C_{\max}$ палбоциклиба повышались на 22 % и 26 %, соответственно, при приеме таблеток препарата Ибранса вместе с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров (приблизительно от 800 до 1000 калорий, из которых 150, 250 и 500–600 калорий приходилось на белки, углеводы и жиры соответственно) и на 9 % и 10 %, соответственно, при приеме таблеток препарата Ибранса вместе с пищей обычной калорийности со средним содержанием жиров (приблизительно от 500 до 700 калорий, из

которых 75–105, 250–350 и 175–245 калорий приходилось на белки, углеводы и жиры соответственно) по сравнению с приемом таблеток препарата Ибраса утром натощак. Исходя из этих результатов, таблетки палбоциклиба можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85%, вне зависимости от концентрации препарата. Средняя доля несвязанной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалась постепенно с ухудшением функции печени. Не наблюдалось очевидной тенденции относительно изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* с ухудшением функции почек. *In vitro*, связывание палбоциклиба гепатоцитами человека совершалась, в основном, посредством пассивной диффузии. Палбоциклиб не является субстратом переносчиков OATP1B1 или OATP1B3.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что у человека палбоциклиб подвергается экстенсивной биотрансформации в печени. После однократного перорального приема человеком 125 мг палбоциклиба, меченного [^{14}C], основные пути метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфонирование, а второстепенные - ацилирование и глюкуронирование. Палбоциклиб был основным соединением, являющимся производным препарата и циркулирующим в плазме крови.

Основная часть лекарственного вещества выводится в виде метаболитов. Основным метаболитом лекарственного вещества, обнаруживаемым в кале, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, на долю которого приходилось 25,8% от введенной дозы препарата. Исследования *in vitro* на гепатоцитах человека, цитозольной и S9 фракции печени, а также с рекомбинантными ферментами SULT показали, что в метаболизме палбоциклиба задействованы главным образом ферменты CYP3A и SULT2A1.

Элиминация

У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее кажущегося перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часам. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после однократного перорального приема меченного [^{14}C] палбоциклиба, медиана общей введенной радиоактивной дозы, составлявшая 92%, была выведена за 15 дней; основным путем элиминации было выведение с калом (74% дозы), и 17% - с мочой. Большая часть препарата выводилась в виде метаболитов. Выведение палбоциклиба в неизмененном виде с калом и мочой составляло 2% и 7% от принятой дозы, соответственно.

In vitro палбоциклиб не является ингибитором изоферментов CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9 и 2D6 и не является индуктором изоферментов CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 в клинически значимых концентрациях.

In vitro исследования показывают, что в клинически значимых концентрациях палбоциклиб имеет низкий потенциал ингибирования активности переносчиков органических анионов (OAT) 1, OAT3, переносчиков органических катионов (OCT)2, полипептидных переносчиков органических анионов (OATP) 1B1, OATP1B3 и насос экспорта желчной соли (BSEP).

Возраст, пол и масса тела

По данным популяционного фармакокинетического анализа, у 183 пациентов со злокачественным новообразованием (50 мужчин и 133 женщины в возрасте от 22 до 89 лет и массой тела от 38 до 123 кг), половая принадлежность не оказывала влияния на экспозицию палбоциклиба, а влияние возраста и массы тела на экспозицию палбоциклиба не было клинически значимым.

Нарушение функции почек

Результаты фармакокинетического исследования у субъектов с различным функциональным состоянием почек показывают, что общая экспозиция (AUC_{inf}) палбоциклиба увеличивалась на 39%, 42% и 31% при нарушении функции почек легкой ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 90 \text{ мл/мин}$), умеренной ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$) и тяжелой степени ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$), соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием почек. C_{max} палбоциклиба увеличивалась на 17%, 12% и 15% при нарушении функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием почек. Кроме того, по результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 73 пациентов имелось нарушение функции почек легкой степени тяжести и у 29 пациентов - нарушение функции почек умеренной степени тяжести, нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика палбоциклиба не изучалась.

Нарушение функции печени

Результаты фармакокинетического исследования у субъектов с различным функциональным состоянием печени показывают, что экспозиция несвязанного палбоциклиба (несвязанная AUC_{inf}) уменьшалась на 17% у субъектов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и увеличивалась на 34 % и 77 % у субъектов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием печени. Максимальная экспозиция несвязанного палбоциклиба (несвязанная C_{max}) увеличивалась на 7%, 38% и 72% при нарушении функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием печени. Кроме того, по результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 40 пациентов имелось нарушение функции печени легкой степени тяжести на основании классификации Национального института рака (National Cancer Institute — NCI) (общий билирубин $\leq$ верхней границы нормы (ВГН) и АСТ $>$ ВГН или общий билирубин $>1,0\text{--}1,5 \times$ ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба.

Этническая принадлежность

В фармакокинетическом исследовании среди здоровых добровольцев значения AUC_{inf} и C_{max} для палбоциклиба были соответственно на 30% и 35% выше у испытуемых японского происхождения по сравнению с данными испытуемых неазиатского происхождения после однократного приема внутрь. Однако этот результат не был последовательно

воспроизведен в последующих исследованиях у пациентов японского и неазиатского происхождения с раком молочной железы после многократного приема. На основании анализа совокупных данных по фармакокинетике, безопасности и эффективности в популяциях азиатского и неазиатского происхождения коррекция дозы в связи с азиатским происхождением не требуется.

Дети

Воздействие палбоциклиба у пациентов детского, подросткового и молодых взрослых с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями было схожим во всех возрастных группах (≤ 6 лет, от > 6 до < 12 лет, от ≥ 12 до < 18 лет и ≥ 18 лет) при пероральном приеме один раз в сутки в дни 1–14 с последующим 7-дневным перерывом в диапазоне доз от 55 до 95 мг/м² (дозировка палбоциклиба подбиралась по ППТ).

Воздействие палбоциклиба в равновесном состоянии у пациентов детского возраста при приеме дозы 75 мг/м² один раз в сутки было аналогичным таковому у взрослых участников при приеме в утвержденной дозе 125 мг один раз в сутки (с дня 1 по день 21 с последующим 7-дневным перерывом).

5.3. Данные доклинической безопасности

Изменения, обнаруженные в органах-мишенях после однократного и/или повторного введения, включали влияние на гемато-лимфопоэтическую систему и репродуктивную систему самцов крыс и собак, и воздействие на кости и активно растущие резцы только у крыс. Эти проявления системной токсичности, как правило, наблюдались при клинически значимых воздействиях, основанных на данных AUC. Была установлена частичная или полная обратимость влияния на гемато-лимфопоэтическую систему, репродуктивную систему самцов и резцы, тогда как влияние на костную ткань после 12-недельного периода без приема препарата не были обратимыми. Кроме того, влияние на сердечно-сосудистую систему (удлинение интервала QTc, снижение частоты сердечных сокращений и увеличенный интервал RR и систолического давления) было обнаружено при телеметрических исследованиях у собак при уровне экспозиции, в ≥ 4 раза превышающем клиническую экспозицию у человека на основании значений C_{max} .

Канцерогенность

Палбоциклиб оценивали на предмет канцерогенности в 6-месячном исследовании трансгенных мышей и в двухлетнем исследовании крыс. Не было отмечено негативных эффектов, связанных с канцерогенностью у трансгенных мышей при применении в дозах 60 мг/кг/сут (доза препарата, не вызывавшая наблюдаемого негативного влияния [NOEL] была приблизительно в 11 раз выше дозы для человека, используемой в стандартной практике, на основании AUC). Данные о новообразованиях, связанных с применением палбоциклиба у крыс, включали повышенную частоту возникновения опухолей из микроглиальных клеток центральной нервной системы у самцов при применении препарата в дозе 30 мг/кг/сут; у самок не отмечалось развития каких-либо новообразований при применении препарата во всех дозах вплоть до 200 мг/кг/сут. NOEL для канцерогенных эффектов, связанных с применением палбоциклиба, составил 10 мг/кг/сут (приблизительно в два раза выше экспозиции при клиническом применении человека, на основании AUC) и 200 мг/кг/сут (приблизительно в четыре раза выше экспозиции при клиническом применении у человека на основании AUC) у самцов и самок, соответственно. Значение

отмеченного влияния палбоциклиба на развитие новообразований у самцов крыс для человека неизвестно.

Генотоксичность

Палбоциклиб не обнаружил мутагенного действия в исследовании обратных мутаций бактерий (тест Эймса) и не вызывал структурных хромосомных aberrаций в исследовании aberrаций хромосом человека в лимфоцитах *in vitro*.

Палбоциклиб индуцировал образование микроядер через анеугенный механизм в клетках яичников китайских хомячков *in vitro* и в костном мозге самцов крыс при применении в дозах 100 мг/кг/сут и более. Экспозиция препарата, не вызывавшая наблюдаемого негативного влияния, была в 7 раз выше экспозиции при клиническом применении у человека на основании AUC.

Влияние на фертильность

Палбоциклиб не оказывал влияния на спаривание или фертильность у самок крыс при введении в любой дозе до 300 мг/кг/сут (примерно в 3 раза выше уровня экспозиции при клиническом применении у человека на основании AUC). При этом никаких нежелательных эффектов в женских репродуктивных тканях не наблюдалось при повторных исследованиях токсичности при приеме препарат в дозе до 300 мг/кг/сут у крыс и до 3 мг/кг/сут у собак (приблизительно в 5 и 3 раза выше уровня экспозиции у человека (на основании AUC), соответственно).

На основании доклинических исследований на крысах и собаках считается, что палбоциклиб потенциально способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у мужчин. С палбоциклибом связывают следующие эффекты на яички, эпидидимис, простату и семенной пузырек: снижение массы органа, атрофия, дегенерация, гипоспермия, появление внутриканатикового клеточного детрита, снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, снижение секреции спермы. Эти явления были обнаружены у крыс и/или собак при субтерапевтических экспозициях или в 9 и более раз превосходящих уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании AUC, соответственно. Частичная обратимость эффектов, оказываемых на мужские репродуктивные органы, наблюдалась у крыс и собак после 4- и 12-недельного периода отмены препарата, соответственно. Несмотря на зарегистрированные изменения репродуктивных органов самцов, не было обнаружено никакого влияния на спаривание или фертильность у крыс-самцов при уровне воздействия, который в 13 раз превышал уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании значений AUC.

Эмбриофетальная токсичность

Палбоциклиб является обратимым ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6, которые участвуют в регуляции клеточного цикла. Поэтому применение палбоциклиба во время беременности может представлять риск для плода. Палбоциклиб оказался фетотоксичным для беременных животных. У крыс наблюдалась повышенная частота скелетных аномалий (увеличение частоты появления ребер на седьмом шейном позвонке) при дозе ≥ 100 мг/кг/сут. При применении токсичной для матери дозы 300 мг/кг/сут (в 3 раза превосходящей уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании AUC), у крыс наблюдалось снижение массы тела плодов, а у кроликов при применении дозы 20 мг/кг/сут токсичной для матери, наблюдалось увеличение частоты скелетных аномалий, включая появление маленьких фаланг на передних конечностях (в 4 раза превышает уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании

значений AUC). Фактическое воздействие на плод и проникновение через плаценту не изучались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон

Магния стеарат

Кислота янтарная

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Индигокармин алюминиевый лак (E132)

Железа оксид красный (E172) (только таблетки 75 мг и 125 мг)

Железа оксид желтый (E172) (только таблетки 100 мг)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15°C до 25°C.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из поливинилхлорида/ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида ПВХ/ОПА/АЛЮ/ПВХ и алюминиевой фольги (по 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, в ячейке).

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке.

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

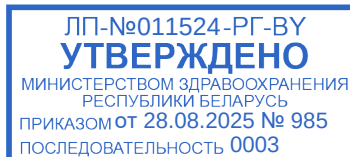
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк., США

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23
<https://www.pfizer.com/contact/email>



7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь
Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403
Тел.: +375 (17) 309-38-00
Факс: +375 (17) 309-38-19
Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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