НД РБ
9072 - 2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 28.11.2024 №1570

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИБРАНСА/IBRANCE (ПАЛБОЦИКЛИБ/PALBOCICLIB)

(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ибранса 75 мг капсулы
Ибранса 100 мг капсулы
Ибранса 125 мг капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Ибранса 75 мг капсулы
Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба.

Ибранса 100 мг капсулы
Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба.

Ибранса 125 мг капсулы
Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба.

Вспомогательное вещество с известным эффектом:
Ибранса 75 мг капсулы
Каждая капсула содержит 56 мг лактозы (в форме моногидрата).

Ибранса 100 мг капсулы
Каждая капсула содержит 74 мг лактозы (в форме моногидрата).

Ибранса 125 мг капсулы
Каждая капсула содержит 93 мг лактозы (в форме моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ибранса 75 мг капсулы
Твердые капсулы, размер № 2, непрозрачные, с крышечкой и корпусом светло-оранжевого цвета, с маркировкой «Pfizer» на крышечке и «PBC 75» на корпусе капсулы, выполненной белыми чернилами.

НД РБ 9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Ибранса 100 мг капсулы
Твердые капсулы, размер №1, непрозрачные, с крышечкой коричневого цвета и корпусом светло-оранжевого цвета, с маркировкой «Pfizer» на крышечке и «PBC 100» на корпусе капсулы, выполненной белыми чернилами.

Ибранса 125 мг капсулы
Твердые капсулы, размер № 0, непрозрачные, с крышечкой и корпусом коричневого цвета, с маркировкой «Pfizer» на крышечке и «PBC125» на корпусе капсулы, выполненной белыми чернилами.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ИБРАНСА показан для лечения HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с:

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

У женщин в пред/перименопаузальном периоде гормональная терапия должна сочетаться с агонистом гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом ИБРАНСА должна назначаться и контролироваться квалифицированным врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении злокачественных новообразований.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ИБРАНСА составляет 125 мг (одна капсула) внутрь один раз в сутки ежедневно на протяжении 21 дня с последующим перерывом в течение 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 пока не возникнет неприемлемая токсичность.

Для получения более детальной информации о режиме дозирования ингибитора ароматазы при совместном применении с палбоциклибом см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Лечение женщин в пред/перименопаузальном периоде комбинацией препарата ИБРАНСА и ингибитора ароматазы должно всегда сочетаться с агонистом LHRH (см. *раздел 4.4. «Особые указания и меры предосторожности при применении»*).

При одновременном применении с препаратом ИБРАНСА рекомендованная доза фулвестранта составляет 500 мг внутримышечно с применением на день 1, 15, 29, а потом один раз в месяц. Для получения более детальной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению фулвестранта. Женщины в пред/перименопаузальном периоде должны получать лечение агонистами LHRH согласно современным стандартам клинической практики до начала лечения и во время лечения комбинацией препарата ИБРАНСА и фулвестранта.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Необходимо рекомендовать пациенткам принимать препарат ИБРАНСА примерно в одно и то же время каждого дня. В случае возникновения рвоты или при пропуске очередной дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата. Следующую назначенную дозу препарата необходимо принять в обычное время.

Коррекция дозы препарата

Рекомендуемые модификации дозы препарата ИБРАНСА основываются на индивидуальном профиле 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. «Особые указания и меры предосторожности при применении» и раздел 4.8. «Нежелательные реакции»).*

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

Уровень дозы	Доза препарата
Рекомендуемая начальная доза препарата	125 мг в сутки
Первое снижение дозы препарата	100 мг в сутки
Второе снижение дозы препарата	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 дополнительно при наличии клинических показаний.

У пациентов с нейтропенией степени тяжести не более 1 или 2 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 рекомендуются при абсолютном количестве нейтрофилов (АКН) $\geq$ 1000/мм^3 и количестве тромбоцитов $\geq$ 50000/мм^3.

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

Степень выраженности проявлений по CTCAE	Коррекция дозы препарата
1 или 2 степень	Коррекция дозы препарата не требуется.
3 степень[a]	<u>День 1 цикла:</u> Препарат ИБРАНСА не применять до восстановления до $\leq$ 2-й степени, повторно выполнить общий анализ крови в течение недели. После восстановления до $\leq$ 2-й степени начать следующий цикл терапии, используя *такую же дозу* <u>День 15-й первых 2 циклов</u>: В случае обнаружения проявлений 3-й степени тяжести на 15-ый день следует продолжить применение препарата ИБРАНСА в *текущей дозе* до завершения цикла и повторить общий анализ крови на 22-ой день.

НД РБ
9072 -2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Степень выраженности проявлений по CTCAE	Коррекция дозы препарата
	В случае обнаружения проявлений 4-й степени тяжести на 22-ой день см. приведенные ниже рекомендации по изменению дозы при проявлениях 4-й степени тяжести. Следует оценить возможность уменьшения дозы в случае продолжительного (>1 недели) восстановления от нейтропении 3-й степени тяжести или рецидивирующей нейтропении 3-й степени тяжести на день 1 следующих циклов.
3 степень[б] (АКН <1000 – 500/мм^3) с лихорадкой ≥ 38,5°С и (или) инфекцией	В любое время: Необходимо временно отменить прием препарата ИБРАНСА до снижения токсичности до ≤ 2-й степени. Возобновить лечение с назначением препарата в более низкой дозе.
4 степень	В любое время: Необходимо временно отменить прием препарата ИБРАНСА до снижения токсичности до ≤ 2-й степени. Возобновить лечение с назначением препарата в более низкой дозе.

Выраженность проявлений определяется в соответствии с ОТКНЯ 4.0.
АКН=абсолютное количество нейтрофилов; ОТКНЯ = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений; 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/мм^3; степень 2: АКН 1000 - < 1500/мм^3; степень 3: АКН 500 - < 1000/мм^3; степень 4: АКН < 500/мм^3.

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

Степень выраженности проявлений по CTCAE	Коррекция дозы препарата
1 или 2 степень	Коррекция дозы препарата не требуется.
Негематологическая токсичность ≥ 3-й степени (при сохранении токсичности, несмотря на проводимую оптимальную терапию)	Следует прекратить прием препарата до разрешения симптоматики до уровня: • ≤ 1-й степени; • ≤ 2-й степени (если проявления не сопряжены с риском для безопасности пациента). Лечение следует возобновить с назначением препарата в более низкой дозе.

Выраженность проявлений определяется в соответствии с ОТКНЯ 4.0.
ОТКНЯ = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений.

Следует полностью отменить прием препарата ИБРАНСА у пациентов с тяжелым интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ)/пневмонитом тяжелой степени (см. *раздел 4.4. «Особые указания и меры предосторожности при применении»*).

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для лиц пожилого возраста ≥ 65 лет коррекция дозы лекарственного средства ИБРАНСА не требуется (см. *раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»*).

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлда-Пью) коррекция дозы препарата ИБРАНСА не требуется. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) рекомендуемая доза препарата ИБРАНСА составляет 75 мг один раз в сутки в соответствии со схемой 3/1 (*см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»).*

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести (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 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»*).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ИБРАНСА у детей и подростков <18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь. Принимать следует во время еды, предпочтительно с пищей, чтобы обеспечить неизменную экспозицию палбоциклиба (*см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»*). Палбоциклиб не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. *раздел 4.5. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).*

Капсулы препарата ИБРАНСА следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Не следует принимать капсулы, если они разломаны, треснуты или их целостность нарушена каким-либо иным способом.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

Применение препаратов на основе зверобоя продырявленного (см. *раздел 4.5. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).*

НД РБ
9072 -2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Женщины в пред/перименопаузальном периоде

Удаление яичников или подавление их функций с помощью агониста LHRH является обязательным при применении препарата ИБРАНСА в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пред/перименопаузальном периоде в связи с особенностями механизма действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пред/перименопаузальном периоде было изучено только в сочетании с агонистом LHRH.

Критическое висцеральное заболевание

Эффективность и безопасность палбоциклиба не была изучена у пациентов с критической висцеральной болезнью (см. *раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).*

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 «Режим дозирования и способ применения» и раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).*

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 эндокринной терапией.

В ходе клинических исследований (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 с сообщениями о смертельных случаях (см. *раздел 4.8. «Нежелательные реакции»*).

Следует проводить мониторинг состояния пациентов на наличие легочных симптомов, указывающих на ИЗЛ/пневмонит (например, гипоксия, кашель, одышка). У пациентов с новыми 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 «Режим дозирования и способ применения»*).

Инфекции

Поскольку препарат ИБРАНСА имеет миелосупрессивные свойства, он может вызывать у пациентов предрасположенность 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

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тяжести были зарегистрированы у 5,6 % и 0,9 % пациентов, соответственно, принимавших лечение препаратом ИБРАНСА в любой комбинации (см. *раздел 4.8. «Нежелательные реакции»)*.

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 «Режим дозирования и способ применения»)*.

Врачи должны проинформировать пациентов, что необходимо незамедлительно сообщить о любых эпизодах лихорадки.

Венозная тромбоэмболия

Сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии у пациентов, получавших препарат ИБРАНСА (см. *раздел 4.8. «Нежелательные реакции»*). Следует контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков и симптомов тромбоза глубоких вен и легочной эмболии и проводить лечение в соответствии с медицинскими показаниями.

Нарушение функции печени

Необходимо с осторожностью назначать препарат ИБРАНСА пациентам с нарушением функции печени умеренной и тяжелой степени тяжести, тщательно контролируя признаки токсичности (см. *раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»)*.

Нарушение функции почек

Необходимо с осторожностью назначать препарат ИБРАНСА пациентам с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести, тщательно контролируя признаки токсичности (см. *раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»).*

Одновременное применение с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут приводить к повышению токсичности (см. *раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).* Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A во время лечения палбоциклибом. Следует рассматривать совместное применение только после тщательной оценки потенциальных рисков и пользы.

Если применения комбинации мощного ингибитора CYP3A с палбоциклибом невозможно избежать, следует уменьшить дозу препарата ИБРАНСА до 75 мг один раз в сутки. После отмены мощного ингибитора CYP3A необходимо увеличить дозу препарата ИБРАНСА (через 3–5 периодов полувыведения данного ингибитора), до дозы, которая использовалась до начала терапии мощным ингибитором CYP3A (см. *раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»)*.

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 мощных индукторов изофермента CYP3A и палбоциклиба. Коррекция дозы не требуется при одновременном применении палбоциклиба с умеренными индукторами изофермента CYP3A (см. *раздел 4.5*

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

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 «Фертильность, беременность и лактация»*).

Лактоза

Данный препарат содержит лактозу. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны применять данный лекарственный препарат.

Пищевой натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на капсулу, то есть практически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Палбоциклиб метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A и сульфотрансферазой SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб обладает слабым, зависящим от времени ингибирующим действием на CYP3A.

Воздействие других лекарственных препаратов на фармакокинетику палбоциклиба

Влияние ингибиторов изофермента CYP3A

При одновременном многократном применении итраконазола в дозе 200 мг/сутки с палбоциклибом в дозе 125 мг однократно наблюдалось повышение общей 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 мощных ингибиторов изофермента CYP3A, включая, среди прочего: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок (см. *раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»* и *раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»*).

Коррекция 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/сутки 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 монотерапией палбоциклибом в однократной дозе 125 мг.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

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 «Противопоказания»* и *раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»*).

При однократном приеме препарата ИБРАНСА 125 мг на фоне многократного приема модафинила в дозе 400 мг/сут 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 для умеренных индукторов изофермента CYP3A (*раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»*).

Влияние лекарственных средств, понижающих значение pH желудочного сока

Однократный прием препарата ИБРАНСА в дозе 125 мг на фоне многократного приема ингибитора протонного насоса (ИПН) рабепразола во время еды (при приеме умеренно жирной пищи) приводил к снижению C_{max} палбоциклиба на 41%, и умеренному изменению AUC_{inf} (снижение на 13%) по сравнению с однократным приемом только препарата ИБРАНСА в дозе 125 мг.

Одновременное применение многократных доз ИПН рабепразола и однократный прием препарата ИБРАНСА в дозе 125 мг натощак приводило к снижению AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 62% и 80%, соответственно. Следовательно, препарат ИБРАНСА следует принимать во время еды, предпочтительно с пищей (см. *раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»* и *раздел 5.2 «Фармакодинамические свойства»).*

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

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 монотерапией мидазоламом.

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 и полученные в ходе клинического исследования у пациентов с раком молочной железы, показали, что лекарственное взаимодействие между палбоциклибом и летрозолом при одновременном применении этих 2 препаратов отсутствует.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 «Фертильность, беременность и лактация»*).

In vitro исследования с транспортными белками

По данным исследований *in vitro*, палбоциклиб ингибирует транспортные белки P-гликопротеин в кишечнике (P-gp) и белок резистентности рака молочной железы (BCRP). Следовательно, применение палбоциклиба с лекарственными препаратами, являющимися субстратами P-gp (например, дигоксина, дабигатрана, колхицина) или BCRP (например, правастатина, розувастатина, флувастатин, сулфасалазина) 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 детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины детородного возраста, принимающие этот препарат, или их мужчины-партнеры, должны использовать соответствующие меры 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).*

НД РБ 9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Беременность

Данные о применении палбоциклиба у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Результаты исследований на животных показали репродуктивную токсичность (см. *раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»*). Не рекомендуется применение препарата ИБРАНСА во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих контрацепцию.

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. В период терапии препаратом ИБРАНСА грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

В доклинических репродуктивных исследованиях 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 «Данные доклинической безопасности»*). Таким образом, мужчины могут рассмотреть возможность сохранения спермы до начала терапии препаратом ИБРАНСА.

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

Препарат ИБРАНСА имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако препарат ИБРАНСА может вызвать повышенную усталость и пациенты должны быть осмотрительными при управлении транспортными средствами и 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 эндокринной 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 (≥20%) нежелательными реакциями любой степени тяжести, отмечавшимися на фоне терапии палбоциклибом в рандомизированных клинических исследованиях, были нейтропения, инфекции, лейкопения, усталость, тошнота, стоматит, анемия, диарея, алопеция и тромбоцитопения. Наиболее частыми (≥2%) нежелательными реакциями при применении палбоциклиба степени тяжести ≥3 были нейтропения, лейкопения, инфекции, анемия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), усталость и повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ).

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 во время 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.

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органному классу и частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10) и нечастые (от ≥1/1,000 до <1/100).

Таблица 4. Нежелательные реакции на основании объединенного набора данных, полученного из 3 рандомизированных клинических исследований (N=872), и зарегистрированные в ходе пострегистрационного применения препарата

Системно-органный класс **Частота встречаемости** **Предпочтительный термин[а] (ПТ)**	**Все степени тяжести (%)**	**Степень тяжести 3 (%)**	**Степень тяжести 4 (%)**
Инфекции и инвазии			
Очень частые			
инфекции[б]	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Очень частые			
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)
Частые			
фебрильная нейтропения	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Нарушения метаболизма и питания			
Очень частые			
пониженный аппетит	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Нарушения со стороны нервной системы			
Частые			
дисгевзия	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушение со стороны органа зрения			
Частые			
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			
Частые			
венозная тромбоэмболия[и]	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Нарушение со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения			
Частые			
носовое кровотечение	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ИЗЛ/пневмонит[з]	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Желудочно-кишечные нарушения			
Очень частые			
стоматит[ё]	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			
Очень частые			
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)
Частые			
синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нечастые			
кожная красная волчанка	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
эритема многоформная	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Очень частые			
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)
Лабораторные и инструментальные данные			
Очень частые			
повышение уровня АЛТ	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
повышение уровня АСТ	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
Частые			
повышенный уровень 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.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

[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, гнойная сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, акнеформный дерматит и токсическая кожная сыпь.

[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: легочная эмболия, 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)

	ИБРАНСА в комбинации с летрозолом или фулвестрантом			**Группа сравнения***		
Отклонение от нормы результатов лабораторных анализов	**Все степени тяжести (%)**	**Степень тяжести 3 (%)**	**Степень тяжести 4 (%)**	**Все степени тяжести (%)**	**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; ОТКНЯ — общие терминологические критерии для нежелательных явлений.

Примечание: Степень тяжести результатов лабораторных исследований оцениваются в соответствии с ОТКНЯ 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.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Сообщения о любых нежелательных реакциях при приеме лекарственного препарата ИБРАНСА могут быть направлены:
- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29;
- в представительство Pfizer Export B.V. (см раздел 7 «Информация о производителе»).

4.9. Передозировка

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

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. Обработка палбоциклибом панели молекулярно профилированных клеточных линий рака молочной железы обнаружила 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 со свежими образцами опухоли не было обнаружено никакой связи между экспрессией RB1 и ответом опухоли. Точно так

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

же, никакой связи не наблюдалось при изучении ответа на палбоциклиб в исследовании *in vivo* с использованием ксенотрансплантационных моделей из полученных от пациентов клеток (модели PDX). Доступные клинические данные приведены в разделе клинической эффективности и безопасности (см. *раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»*).

Электрофизиология сердца

Влияние палбоциклиба на интервал QT, оцениваемый по частоте сердечных сокращений (QTc), определяли с использованием электрокардиограммы (ЭКГ) с контролируемым 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: ИБРАНСА в комбинации с летрозолом

Эффективность препарата ИБРАНСА в комбинации с летрозолом в сравнении с летрозолом в комбинации с плацебо оценивали в международном, рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом сравнительном исследовании с параллельными группами у женщин с ER-позитивным, HER2-негативным местнораспространенным раком молочной железы, не поддающимся хирургическому лечению 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 пациенток в соотношении 2:1 для получения препарата ИБРАНСА в комбинации с летрозолом или плацебо в комбинации с летрозолом. Стратификация была по локализации поражения (висцеральные поражения по сравнению с невисцеральными поражениями) и по продолжительности интервала без признаков заболевания (*de novo* метастазы в сравнении с метастазами, появившимися раньше, чем через 12 месяцев, и в сравнении с метастазами, появившимися спустя 12 месяцев после окончания (нео)адъювантной терапии и до рецидива заболевания), и по типу предыдущей (нео)адъювантной противоопухолевой терапии (с предыдущей гормональной терапией или без нее). Пациенты с прогрессирующим симптоматическим, висцеральным распространением, у которых был риск развития опасных для жизни осложнений в краткосрочной перспективе (включая пациентов с массивным неконтролируемым выпотом [плевральный, перикардиальный, перитонеальный], легочным лимфангитом и поражением печени более 50%), не подходили для участия в исследовании.

Пациентки получали исследуемый препарат до прогрессирования заболевания, ухудшения симптомов заболевания, развития не поддающейся коррекции токсичности, смерти или отказа от участия в исследовании, в зависимости от того, что произошло первым. Переход между группами лечения не допускался.

Пациенты были хорошо подобраны по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами палбоциклиб плюс летрозол и плацебо плюс летрозол. Средний возраст пациенток, включенных в данное исследование, составил 62 года (варьировался от 28 до 89 лет). Сорок восемь целых и три десятых процента пациенток получали химиотерапию и 56,3% получали антигормональную терапию в ходе неоадъювантного или адъювантного лечения до того, как у них был диагностирован

НД РБ
9072 -2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

распространенный рак молочной железы. Тридцать семь целых и две десятых процента пациенток не получали системную терапию в ходе неоадъювантного или адъювантного лечения. У большинства пациенток (97,4%) имелись метастазы. Из пациенток 23,6% имели только костные метастазы и 49,2% пациенток имели метастазы во внутренние органы.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Копия Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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), клинический ответ (КО), 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 анализах исследования PALOMA-2, оцениваемых исследователем и независимыми специалистами.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 6. PALOMA-2 (ITT) - Результаты эффективности, основанные на первичных и обновленных датах среза данных				
	первичный анализ (срез 26 февраля 2016 г.)		**обновленный анализ (срез 31 мая 2017 г.)**	
	ИБРАНСА в комбинации с летрозолом (N = 444)	**плацебо в комбинации с летрозолом (N = 222)**	**ИБРАНСА в комбинации с летрозолом (N = 444)**	**плацебо в комбинации с летрозолом (N = 222)**
Выживаемость без прогрессирования заболевания по оценке исследователя				
Количество случаев (%)	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 случаев (%)	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 пациенток с измеряемым заболеванием [% (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)
КО* (%, 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)

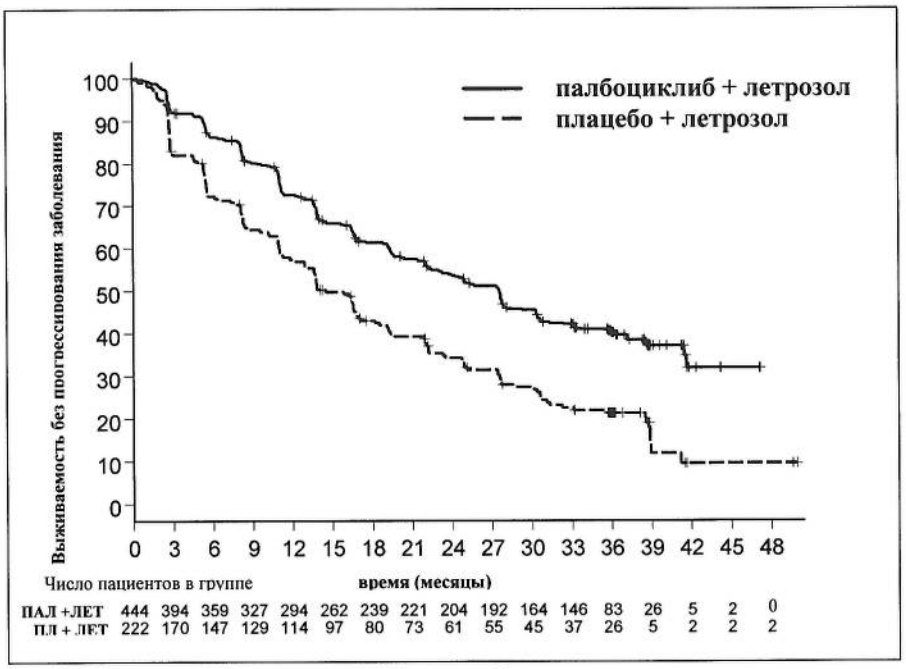
N - количество пациентов; ДИ - доверительный интервал; НПО - не поддается оценке; ОО=объективный ответ; КО= клинический ответ; ITT - выборка «пациенты, которым назначено лечение» (intent-to-treat); ВБП= выживаемость без прогрессирования заболевания.

* 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 2017г., отображены на рисунке 1 ниже.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (оценка исследователем, ITT) – 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 даты среза данных 31 мая 2017 года данное снижение риска продолжало наблюдаться в следующих подгруппах: (1) пациенты с метастазами во внутренние органы (ОР 0,62 [95% ДИ: 0,47; 0,81], медиана выживаемости без прогрессирования [мВБП] 19,3 месяцев против 12,3 месяцев) или без метастазов во внутренние органы (ОР 0,50 [95% CI: 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 (TTR)), которые оценивались в подгруппах пациентов с висцеральными метастазами или без них на основании обновленной даты среза данных 31 мая 2017 года, представлены в таблице 7.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 7. Результаты эффективности у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами по данным клинического исследования PALOMA–2 (популяция пациентов 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)
TTR, 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; TTR= время достижения первичного 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.

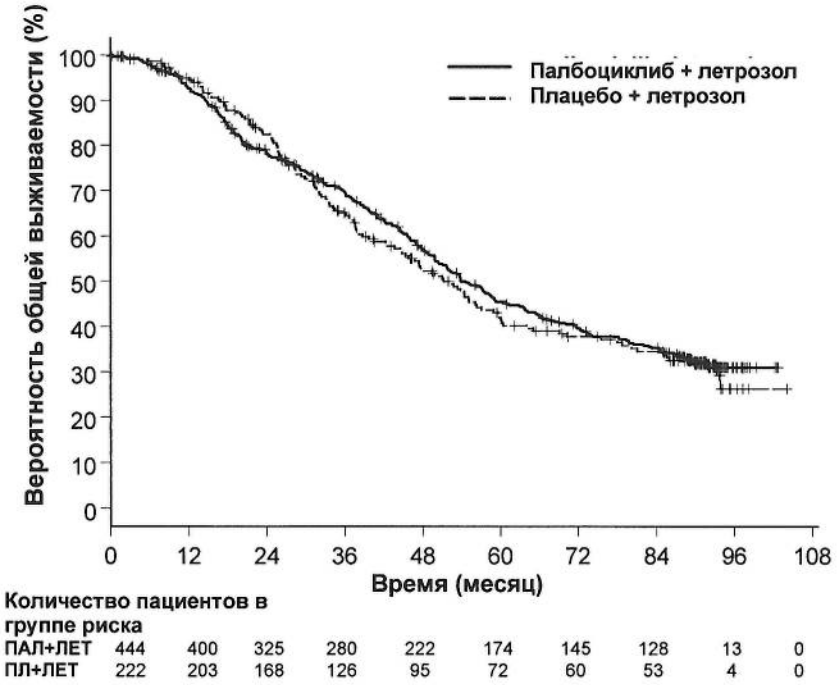
Таблица 8. Исследование PALOMA-2 (выборка «пациенты, которым назначено лечение») — результаты окончательного анализа ОВ

Окончательная общая выживаемость (ОВ) (дата среза базы 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 или невисцеральными метастазами) на каждую группу рандомизации.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рисунок 2. Кривые Каплана — Мейера для общей выживаемости (выборка «пациенты, которым назначено лечение») — исследование PALOMA-2



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

<u>Рандомизированное клиническое исследование 3 фазы PALOMA-3: ИБРАНСА в комбинации с фулвестрантом</u>

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 эндокринной терапии в качестве неоадъювантного или адъювантного лечения или лечения по поводу метастазов.

Всего 521 женщина в период пре/постменопаузы, которые прогрессировали на 12-ом месяце или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной эндокринной терапии или в 1-ый месяц или в течение 1 месяца от предшествующей эндокринной 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 гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH), гозерелин. Пациенты с прогрессирующим/метастатическим, симптоматическим, висцеральным распространением, у которых был риск развития опасных для жизни осложнений в

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

краткосрочной перспективе (включая пациентов с массивными неконтролируемыми выпотами [плевральный, перикардиальный, 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, 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 пациенток составляла 57 лет (диапазон: от 29 до 88 лет). В каждой группе лечения большинство пациентов в исследовании принадлежали к европейской расе, имели задокументированную чувствительность к предшествующей гормональной терапии и находились в постменопаузе. Приблизительно 20% пациентов были в пре/перименопаузе. Все пациенты ранее получали системную терапию, и большинство пациенток 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 оценка исследователями ВБП, которая осуществлялась согласно RECIST 1.1. Дополнительные анализы ВБП были основаны на данных Независимого Центрального Радиологического Обзора. Вторичные конечные точки включали ОО, КО, ОВ, безопасность и время до ухудшения (TTD) боли в конечной точке.

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 подробное обновление данных по эффективности представлено в таблице 9.

После медианы времени наблюдения в течение 45 месяцев был проведен окончательный 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 заданном уровне значимости 0,0235 (односторонний). В группе плацебо плюс фулвестрант 15,5% рандомизированных пациентов получали палбоциклиб и другие ингибиторы CDK в качестве последующего лечения после прогрессирования.

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

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 9. Результаты оценки эффективности — исследование PALOMA-3 (согласно оценке исследователя; популяция пациентов, сформированная в соответствии с назначенным лечением)

	Обновленный анализ (дата среза данных 23 октября 2015 года)	
	ИБРАНСА плюс фулвестрант (N=347)	**плацебо плюс фулвестрант (N=174)**
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП)		
Количество случаев (%)	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		
ОР [% (95 % ДИ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
ОР (измеряемое заболевание) [% (95% ДИ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
УКП [(%, 95 % ДИ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Окончательная общая выживаемость (ОВ) (дата среза 13 Апреля 2018)		
Количество случаев (%)	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†*	

УКП = уровень клинической пользы; ДИ - доверительный интервал; N - количество пациентов; ОР=объективный ответ.

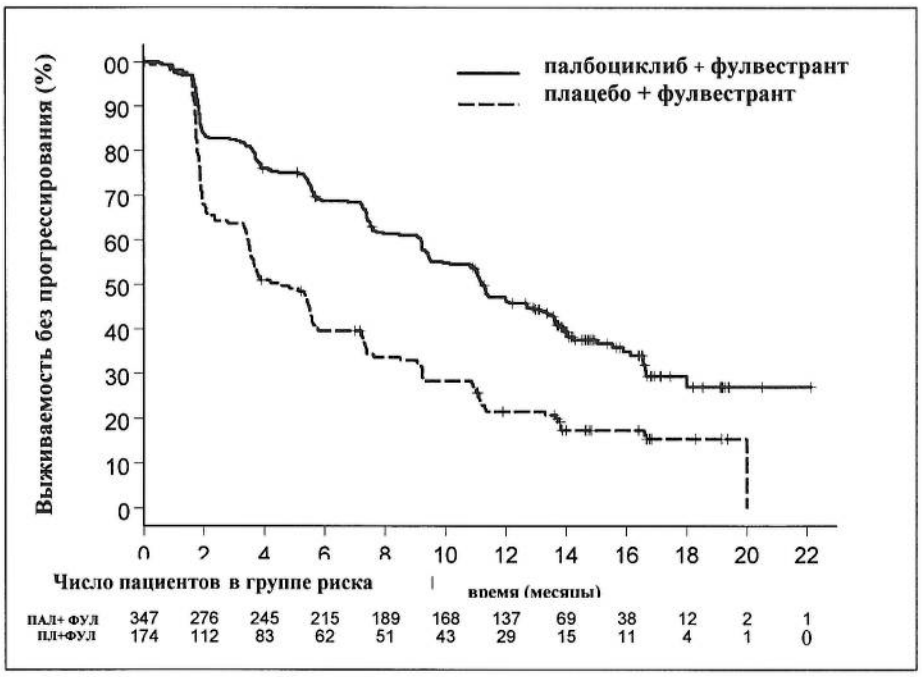
Результаты вторичных критериев эффективности основываются на подтвержденных и неподтвержденных ответах в соответствии с RECIST 1.1.

* Не является статистически значимым.

† 1-стороннее р-значение из логарифмического теста, стратифицированное по наличию висцеральных метастазов и чувствительности к предшествующей эндокринной терапии на рандомизацию

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (согласно оценке исследователя; популяция пациентов, сформированная в соответствии с назначенным лечением) — исследование PALOMA-3 (дата среза данных 23 Октября 2015 г.)

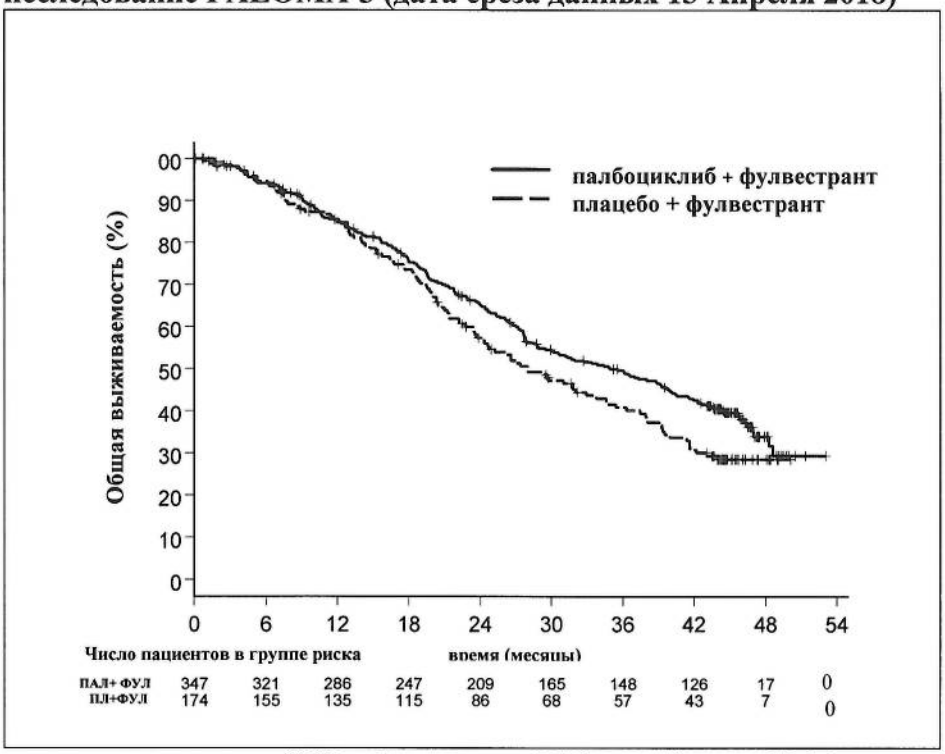


ФУЛ — фулвестрант; ПАЛ — палбоциклиб; ПЛ — плацебо.

Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе «палбоциклиб плюс фулвестрант» наблюдалось во всех отдельных подгруппах пациентов, определяемых факторами стратификации и исходными характеристиками. Это было очевидно для женщин в период пре/перименопаузы (ОР 0,46 [95% ДИ: 0,28; 0,75]) и женщин в постменопаузе (ОР 0,52 [95% ДИ: 0,40; 0,66]) и пациентов с висцеральными метастатическими очагами (ОР 0,50 [95% ДИ: 0,38; 0,65]) и невисцеральными метастатическими очагами (ОР 0,48 [95% ДИ: 0,33; 0,71]). Преимущество от лечения также наблюдалось независимо от линий предшествующей терапии при наличии метастазов как в 0 (ОР 0,59 [95% ДИ: 0,37; 0,93]), 1 (ОР 0,46 [95% ДИ: 0,32; 0,64]), 2 (ОР 0,48 [95% ДИ: 0,30; 0,76]) или ≥3 линий терапии (ОР 0,59 [95% ДИ: 0,28; 1,22]).

НДЛ-6
9072 -2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости (популяция пациентов, сформированная в соответствии с назначенным лечением) — исследование PALOMA-3 (дата среза данных 13 Апреля 2018)



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

Дополнительные показатели эффективности (ОО и время до ответа опухоли (TTR)), оцениваемые в подгруппах пациентов с или без висцерального заболевания, показаны в таблице 10.

Таблица 10. Результаты эффективности при висцеральных или невисцеральных метастазах из исследования PALOMA–3 (популяция пациентов, сформированная в соответствии с назначенным лечением)

	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; TTR= время до ответа опухоли.

Симптомы, о которых сообщили пациенты, оценивались с использованием опросника качества жизни Европейской организации исследований и лечения рака (EORTC) (QLQ) - C30 и его модуля для диагностики 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.

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Письмо Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства представить результаты исследований с препаратом ИБРАНСА во всех подгруппах детского населения при лечении рака молочной железы (см. *раздел 4.2. «Режим дозирования и способ применения»* 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

Средняя наблюдаемая максимальная концентрация (C_{max}) палбоциклиба, как правило, достигается через 6-12 часов после перорального приема препарата. 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 многократного приема препарата один раз в сутки. При многократном приеме 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: приблизительно у 13% испытуемых отмечались очень низкие показатели всасывания и экспозиции палбоциклиба после приема препарата натощак. Прием пищи увеличивал экспозицию палбоциклиба у этой небольшой части популяции и не изменял в клинически значимой степени в оставшейся популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натощак средние показатели площади по кривой концентрация-время от нуля до бесконечности (AUC_{inf}) и C_{max} палбоциклиба в популяции увеличивались на 21% и 38%, соответственно, при приеме препарата с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров, на 12% и 27%, соответственно, при приеме с низкокалорийной пищей с низким содержанием жиров и на 13% и 24%, соответственно, когда прием пищи нормальной калорийности и умеренным содержанием жиров осуществлялся за 1 час до и через 2 часа после приема палбоциклиба. К тому же прием пищи уменьшал вариабельность экспозиции палбоциклиба между пациентами и у каждого пациента, что служит обоснованием для приема палбоциклиба во время еды (см. *раздел 4.2. «Режим дозирования и способ применения»*).

Распределение

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85%, вне зависимости от концентрации препарата. Среднее значение 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*

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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, высвободившимся из состава 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 энзимами 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 63,1 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).

Особые группы пациентов

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

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

экспозицию палбоциклиба, а влияние возраста и массы тела на экспозицию палбоциклиба не было клинически значимым.

Дети

Изучение фармакокинетики палбоциклиба у пациентов в возрасте <18 лет не проводилось.

Нарушение функции печени

Результаты фармакокинетического исследования у субъектов с различным функциональным состоянием печени показывают, что значение несвязанной экспозиции (несвязанного AUC_{inf}) палбоциклиба уменьшалось на 17% у субъектов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлда-Пью) и увеличивалось на 34 % и 77 % у субъектов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлда-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлда-Пью) степени тяжести, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием печени. Значение пиковой несвязанной экспозиции (несвязанного C_{max}) палбоциклиба увеличивалось 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, в том числе 40 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести на основании классификации Национального института рака (National Cancer Institute — NCI) (общий билирубин ≤ верхней границы нормы (ВГН) и АСТ > ВГН или общий билирубин >1,0–1,5 × ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба.

Нарушение функции почек

Результаты фармакокинетического исследования у субъектов с различным функциональным состоянием почек показывают, что значение общей экспозиции (AUC_{inf}) палбоциклиба увеличивалось на 39%, 42% и 31% при легком (60 мл/мин≤клиренс креатинина < 90 мл/мин), среднем (30 мл/мин ≤ клиренс креатинина < 60 мл/мин) и тяжелом (клиренс креатинина<30 мл/мин) нарушении функции почек, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием почек. Пиковая экспозиция палбоциклиба (C_{max}) увеличивалась на 17%, 12% и 15% при нарушении функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием почек. Кроме того, по результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов, в том числе 73 пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и 29 пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести, нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести не оказывало влияние на фармакокинетику палбоциклиба. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, фармакокинетика палбоциклиба не изучалась.

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 или азиатского

НДГ-5
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

Изменения, обнаруженные в органах-мишенях после однократного и/или повторного введения включали эффекты на гемато-лимфопоэтическую систему и половую систему самцов крыс и собак, и воздействие на кости и активно растущие резцы только у крыс. Эти проявления системной токсичности регистрировали при клинически значимых воздействиях, основанных на данных AUC. Было установлено частичное или полное устранение эффектов на гемато-лимфопоэтическую систему, половую систему самцов и резцы, тогда как эффект на костную ткань не изменился после 12-недельного периода отсутствия дозирования. Кроме того, влияние на сердечно-сосудистую систему (удлинение интервала QTc, снижение частоты сердечных сокращений и увеличенный интервал RR и систолического давления) было обнаружено у собак при дозировании в 4 раза превышающем клиническую дозу, определяемом по 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). Отмечавшиеся эффекты палбоциклиба, связанные с новообразованиями, включали увеличение числа 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 в дозах до 200 мг/кг/сут. NOEL для канцерогенного эффекта палбоциклиба составляла 10 мг/кг/сут (приблизительно в два раза выше дозы, используемой в стандартной клинической практике у человека, на основании AUC) и 200 мг/кг/сут (приблизительно в четыре раза выше дозы, используемой в стандартной клинической практике 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 аберраций в исследовании аберраций хромосом человека в лимфоцитах *in vitro*.

Палбоциклиб индуцировал микроядра через анэугенетический механизм в клетках яичников китайских хомячков *in vitro* и в костном мозге самцов крыс при применении в дозах 100 мг/кг/сут и более. Концентрация препарата, не вызывавшая наблюдаемого

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

негативного влияния, была в 7 раз выше концентрации препарата у человека при применении в стандартных клинических дозах, 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 (эта доза при пересчете на человека примерно в 3 раза превосходит ожидаемую клиническую дозу на основе AUC). При этом никаких отрицательных эффектов в женских репродуктивных тканях не наблюдалось при повторных исследованиях токсичности до 300 мг/кг/сут у крыс и до 3 мг/кг/сут у собак (приблизительно 5 и 3 ожидаемых клинических доз в пересчете на человека на основе AUC, соответственно).

На основании неклинических исследований на крысах и собаках считается, что палбоциклиб способен нарушать репродуктивную функцию и плодовитость 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 клинические экспозиции при пересчете на человека, определенные на основе 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 дозах воздействия, равных 13-кратной дозе клинического воздействия при пересчете на человека на основе AUC.

Токсическое влияние на развитие

Палбоциклиб является обратимым ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6, которые участвуют в регуляции клеточного цикла. Поэтому у него может быть риск вредного воздействия на плод, если он используется во время беременности. Палбоциклиб оказался фетотоксичным для беременных животных. У крыс наблюдалась повышенная частота изменения скелета (увеличение частоты появления ребер на седьмом шейном позвонке) при удельной дозе ≥100 мг/кг/сут. Снижение веса тела плода наблюдалось при получении матерью токсической дозы 300 мг/кг/сут для крыс (в 3 раза превосходящая клинические экспозиции при пересчете на человека, определенные на основе AUC, соответственно), а увеличение частоты скелетных изменений, включая появление маленьких фаланг на передней конечности, наблюдалось при получении матерью токсической дозы 20 мг/кг/сут у кроликов (в 4 раза превосходящая клинические экспозиции при пересчете на человека, определенные на основе AUC, соответственно). Фактическое воздействие на плод и проникновение через плаценту не изучались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:
целлюлоза микрокристаллическая (PH102) (E460)
лактоза моногидрат
натрия крахмалгликолят (тип А)

НД РБ
9072 - 2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

кремния диоксид коллоидный (Е551),
магния стеарат (Е470)

Состав корпуса капсулы:
желатин
железа оксид красный (Е172)
железа оксид желтый (Е172)
титана диоксид (Е171)

Состав крышечки капсулы:
желатин
железа оксид красный (Е172)
железа оксид желтый (Е172)
титана диоксид (Е171)

Состав чернил:
45% шеллаковая глазурь (20% этерификации) в этаноле
титана диоксид (Е171)
изопропиловый спирт
аммиака раствор 28%
N-бутиловый спирт
пропиленгликоль (Е1520)
симетикон

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

48 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 капсуле в ПЭВП флаконе с полипропиленовой крышкой. Горлышко флакона запечатано защитным диском. По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.
По 7 капсул в блистере из ПХТФЭ/алюминиевой фольги. По 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

В соответствии с локальными требованиями.

6.7. Условия отпуска из аптек

НД РБ
9072 -2021
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

По рецепту.

7. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany

Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

Дата пересмотра текста 05.08.2024
SmPC v 129.0 of 16.05.2024