МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИБРАНСА

Регистрационный номер:

Торговое название: Ибранса

Международное (непатентованное) название (МНН): палбоциклиб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество: палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 111,550 мг/ 148,733 мг /185,917 мг, лактозы моногидрат 55,775 мг/ 74,367 мг/ 92,958 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 16,200 мг / 21,600 мг/ 27,000 мг, кремния диоксид коллоидный 6,075 мг/ 8,100 мг/ 10,125 мг, магния стеарат 5,400 мг/ 7,200 мг/ 9,000 мг.

Состав желатиновой капсулы:

Дозировка 75 мг: корпус капсулы – желатин 35,46 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,05 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,39 мг, титана диоксид (Е171) 0,70 мг; крышечка капсулы - желатин 23,64 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,04 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,26 мг, титана диоксид (Е171) 0,46 мг.

Дозировка 100 мг: корпус капсулы – желатин 44,18 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,07 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,48 мг, титана диоксид (Е171) 0,87 мг; крышечка капсулы - желатин 29,40 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,21 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,21 мг, титана диоксид (Е171) 0,58 мг.

Дозировка 125 мг: корпус капсулы – желатин 55,71 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,39 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,39 мг, титана диоксид (Е171) 1,11 мг; крышечка капсулы - желатин 37,14 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,26 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,26 мг, титана диоксид (Е171) 0,74 мг.

10232 7

Состав чернил: шеллак 51,990%, титана диоксид 30,000%, изопропанол 14,000 %, аммиака раствор 28 % 2,000%, пропиленгликоль 1,000%, бутанол 1,000%, симетикон 0,010%.

Описание

Дозировка 75 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 2 с крышечкой и корпусом светло-оранжевого цвета и с надписями белого цвета: «PBC 75» на корпусе и «Pfizer» на крышечке. Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок.

Дозировка 100 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 1 с корпусом светло-оранжевого цвета с надписью белого цвета «PBC 100» и крышечкой светло-красно-коричневого цвета с надписью белого цвета «Pfizer». Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок.

Дозировка 125 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 0 с крышечкой и корпусом светло-красно-коричневого цвета и с надписями белого цвета: «PBC 125» на корпусе и «Pfizer» на крышечке. Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор протеинкиназы.

Код АТХ: L01XE33

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Палбоциклиб представляет собой принимаемый перорально, высоко селективный, обратимый низкомолекулярный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав множества сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. Ингибируя CDK4/6, палбоциклиб подавляет пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности, против ER-положительного (положительного по рецептору эстрогена) рака молочной железы. Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается

102327

усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления препарата и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения. Исследования *in vitro* на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли. Это подтверждает участие задержки пролиферации, связанной со старением клетки, в качестве одного из механизмов, обеспечивающих противоопухолевую эффективность комбинированного действия палбоциклиба и антагониста ER на моделях ER-положительного рака молочной железы.

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

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

Фармакокинетика

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

Всасывание

Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) палбоциклиба в целом достигается через 4-8 часов (T_{max}) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой «концентрация время» (AUC) и C_{max} в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах

10232 7

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

Влияние приема пищи

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

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

Распределение

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85 %, при этом в диапазоне концентраций 500-5000 нг/мл зависимости от концентрации не наблюдалось. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25 %).

Метаболизм

Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивному метаболическому превращению в печени. После приема внутрь разовой дозы 125 мг [^{14}C]-палбоциклиба у человека основные пути первичного метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование служили минорными путями. Палбоциклиб был основным циркулирующим в плазме крови соединением, связанным с препаратом. Основным циркулирующим метаболитом был конъюгат палбоциклиба с глюкуроновой кислотой, хотя он составлял всего 1,5 % от введенной дозы в выделениях организма. Большинство материала было выведено как метаболиты. В кале основным компонентом, связанным с препаратом, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, который составлял 25,8 % от введенной дозы. Исследования *in vitro* с использованием гепатоцитов человека, цитозольной фракции и фракции S9 клеток печени и рекомбинантных ферментов сульфотрансфераз (SULT) показали, что в метаболизме палбоциклиба в основном участвуют изофермент CYP3A и SULT2A1.

102327

Элиминация

У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее кажущегося перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63,08 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часа. У 6 здоровых добровольцев мужского пола, получивших разовую пероральную дозу [^{14}C]-палбоциклиба, среднее количество от 91,6 % от суммарной введенной радиоактивно меченой дозы было выведено через 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % от дозы), и 17,5 % дозы выводилось через почки. Выведенный в неизменном виде палбоциклиб, составлял в кале и моче 2,3 % и 6,9 % введенной дозы соответственно.

Возраст, пол и масса тела

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

Применение у детей

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

Применение у пожилых пациентов

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

Нарушение функции печени

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на экспозицию палбоциклиба. Фармакокинетику палбоциклиба у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (общий билирубин > 1,5 × верхняя граница нормы (ВГН) при любом уровне активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)) не исследовали.

Нарушение функции почек

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных нарушение функции почек легкой и умеренной степени не оказывало влияния на экспозицию палбоциклиба. Фармакокинетику палбоциклиба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не исследовали.

Электрофизиология сердца

Влияние палбоциклиба на коррегированную величину интервала QT было оценено используя согласованные во времени электрокардиограммы оценивающие изменения исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с

102327

раком молочной железы. Палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1)

Показания к применению

Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-):

- в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе
- в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию

Противопоказания

- повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата;
- умеренное или тяжелое нарушение функции печени (общий билирубин > 1,5 × ВГН при любом уровне активности АСТ) (применение при данных состояниях не изучалось);
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (применение при данном состоянии не изучалось);
- необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось);
- беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения палбоциклиба у беременных женщин не проводилось. Учитывая данные, полученные на животных и

механизм действия палбоциклиба, препарат может оказывать негативное воздействие на плод при применении у беременных женщин.

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

. Женщины, детородного возраста, принимающие этот препарат, или их партнеры, , должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и, по меньшей мере, в течение 21 дня или в течении 90 дней после ее завершения у женщин и мужчин соответственно.

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку молока, выявлению присутствия препарата в грудном молоке или его воздействия на вскармливаемых грудным молоком детей у человека не проводились. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью.

Способ применения и дозы

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

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

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

В сочетании с летрозолом в дозе 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла

В сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц.

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения.

При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

Перед началом и во время лечения препаратом Ибранса в сочетании с фулвестрантом, женщины в пери- и пременопаузе должны пройти курс лечения агонистом рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ) в соответствии с локальной клинической практикой.

102327

Модификации дозы

Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (также разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата Ибранса в случае нежелательных явлений

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

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

Таблица 2. Модификация дозы препарата Ибранса при развитии гематологической токсичности[a]

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

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

Степень тяжести по CTCAE	**Модификации дозы**
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
3-я степень [a]	1-ый день цикла: Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести ≤ 2 и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до ≤ 2, начать следующий цикл *в прежней дозе.*

102327

	15-ый день первых двух циклов: • Если на 15 день степень тяжести – 3, продолжайте прием Ибранса в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день. • Если на 22 день степень тяжести – 4, См. раздел «4-я степень» ниже Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии.
3-я степень АЧН[б] (500 – < 1000 мм3) + лихорадка ≥ 38,5 °С и/или инфекция	В любое время: Необходимо отменить препарат Ибранса до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4-я степень[а]	В любое время: Необходимо отменить препарат Ибранса до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.

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

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

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

[б] АЧН: 1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм^3, 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм^3; 3 степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3

102327

Таблица 3. Модификация дозы препарата Ибранса при развитии негематологической токсичности

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

Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0.

CTCAE = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений

Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A.

Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента CYP3A прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента CYP3A дозу препарата Ибранса следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента CYP3A).

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Ибранса у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены.

102327

Нарушение функции печени

Для пациентов с легким нарушением функции печени (общий билирубин ≤ 1 × ВГН и АСТ > 1 × ВГН или общий билирубин > 1,0 до1,5 × ВГН при любом уровне активности АСТ) коррекция дозы не требуется. Применение препарата Ибранса у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (общий билирубин > 1,5 × ВГН при любом уровне активности АСТ) не изучалось (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (КК ≥ 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Применение препарата Ибранса у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) или у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, не изучалось (разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Побочное действие

В рамках клинических исследований снижение дозы в связи с развитием нежелательных явлений любой степени тяжести проводилось у 15,2 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Полная отмена препарата, связанная с развитием нежелательных явлений, была отмечена у 3,3 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии.

Ниже перечислены побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований.

Таблица 4. Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях

Класс систем органов	**Очень часто** **≥ 1/10**	**Часто** **≥ 1/100 и < 1/10**	**Нечасто** ≥1/1000 и <1/100
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции[а]		
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	Нейтропения[б] Лейкопения[в] Тромбоцитопения[г] Анемия[д]		Фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения	

102327

		Увеличенное слезотечение Сухость глаз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Пониженный аппетит		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Дисгевзия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Стоматит[е] Тошнота Диарея Рвота Запор		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь[ж] Алопеция	Сухость кожных покровов	
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Утомляемость	Общая слабость Гипертермия	
Лабораторные показатели		Увеличение АЛТ Увеличение АСТ	

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

Обобщенные термины:

[а] Термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов «Инфекции и инвазии».

[б] Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение

количества нейтрофилов.

[в] Термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови.

[г] Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита.

[д] Термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов.

[е] Термин «стоматит» включает следующие ПТ: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит.

[ж] Термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит.

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

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

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

Самыми частыми (>_1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, были инфекции (4,6 %) и фебрильная нейтропения (1,3%)

Самыми частыми (>_1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, были инфекции (4,1 %) и нейтропения (1,2%).

Передозировка

Антидот палбоциклиба неизвестен.

Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию.

10232 7

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Препараты, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба в плазме крови

Ингибиторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 200 мг интраконазола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводили к увеличению AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба приблизительно на 87 % и 34 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Следует избегать одновременного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A включая, помимо прочих: ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, конивaптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок.

Препараты, которые могут снижать концентрации палбоциклиба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A

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

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

Одновременный прием умеренных индукторов CYP3A (модафинил) может снизить содержание палбоциклиба в плазме крови у здоровых добровольцев на 32 %. Умеренные ингибиторы CYP3A (например, бозентан, эфавиренц, этравирин, модафинил и

нафциллин) можно применять одновременно с палбоциклибом только когда этого невозможно избежать. Коррекции дозы не требуется.

Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока

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

Учитывая сниженный эффект антагонистов Н2 рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, не имеется клинически значимого эффекта ИПП, антагонистов Н2 рецепторов или местных антацидов на экспозицию палбоциклиба после приема пищи.

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

Влияние препарата Ибранса на другие лекарственные препараты

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

Доза препаратов с узким терапевтическим индексом (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус), должна быть уменьшена, поскольку препарат Ибранса может увеличить их содержание.

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

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

102327

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

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

Тамоксифен: данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев мужского пола показали, что при одновременном применении разовой дозы палбоциклиба с многократными дозами тамоксифена и при применении палбоциклиба в виде монотерапии степени лекарственного воздействия палбоциклиба были сопоставимы.

Исследования белков-переносчиков in vitro

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

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

Особые указания

Нейтропения

В клинических исследованиях препарата Ибранса наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов.

У пациентов принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (Paloma-1, Paloma-2) или фулвестрантом (Paloma-3) отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % соответственно.

102327

.

Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (13-317 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях

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

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

Для пациентов, у которых развивается 3-я или 4-я степень нейтропении, рекомендуется прекращение приема препарата, снижение дозы или перенос приема в начальном цикле терапии.

Инфекции

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

Случаи инфекций любой степени тяжести в большей степени были отмечены у пациентов, получавших препарат Ибранса с летрозолом или фулвестрант (54,8%) по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (36,9%). У 4,4% и 0,7% пациентов, получающих палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (2,5 % и 0% соответственно).

Следует проводить мониторинг состояния пациентов с целью выявления симптомов инфекции. При необходимости следует назначить соответствующую лекарственную терапию (см. раздел «Побочное действие»).

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

Легочная эмболия

В клинических исследованиях были отмечены случаи легочной эмболии в большей степени у пациентов, получавших препарат Ибранса с летрозолом (5 %) по сравнению с пациентами, получающими летрозол в виде монотерапии. Необходимо проведение мониторинга пациентов с целью выявления симптомов легочной эмболии и, в случае необходимости, соответствующая лекарственная терапия.

102327

Репродуктивная функция

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Форма выпуска

Капсулы 75 мг, 100 мг и 125 мг.

По 21 капсуле в ПЭВП флаконе с полипропиленовой крышкой, предохраняющей от вскрытия детьми. Горлышко флакона запечатано защитным диском из фольги.

По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 7 капсул в блистере из ПВХ/ПХТФЭ/ПВХ и алюминиевой фольги.

3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

102327

Производитель

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Инновации» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов * МОСКВА *

С.А. Осипова

МЗ РФ ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3 НЦЭСМП

102327