МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ибранса

Капсулы 75 мг, 100 мг, 125 мг.

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 250718 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

ЛП-003878-250718

109617

пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности, против ER-положительного (положительного по рецептору эстрогена) рака молочной железы. Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления препарата и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения. Исследования *in vitro* на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли.	пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности, против ER-положительного (положительного по *рецептору эстрогена)* рака молочной железы. Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления препарата и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения. Исследования *in vitro* на ксенотрансплантационных моделях из полученных от пациентов клеток ER-положительного рака молочной железы (HBCx-34) показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли. Это подтверждает участие задержки пролиферации, связанной со старением

109617

ЛП-003878-250718

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-),	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.

ЛП-003878-250718
109617

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* Значение максимальной концентрации (C_{max}) палбоциклиба в целом достигается через 6-12 часов (T_{max}) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой «концентрация время» (AUC) и C_{max} в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5–4,2). *Влияние приема пищи* При приеме натощак приблизительно в 13 % популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе	***Фармакокинетика*** Фармакокинетика палбоциклиба была описана на пациентах с солидными опухолями, включая распространенный рак молочной железы, и на здоровых добровольцах. *Всасывание* Значение максимальной концентрации (C_{max}) палбоциклиба в целом достигается через 6-12 часов (T_{max}) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой «концентрация время» (AUC) и C_{max} в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5–4,2). *Влияние 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

109617

ЛП-003878-250718

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. Среднее значение свободной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25 %).	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. Среднее значение свободной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25 %). *Метаболизм* Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивному метаболическому

109617

ЛП-003878-250718

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

ЛП-003878-250718

109617

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

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

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различной

ЛП-003878-250718

109617

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

ЛП-003878-250718

109617

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

ЛП-003878-250718

109617

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 раком молочной железы. Палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1).	*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 раком молочной железы. Палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1).
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).	**Противопоказания** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - 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).

ЛП-003878-250718

109617

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»).	**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»). Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени. Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.
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	**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

ЛП-003878-250718
109617

ежедневно на протяжении 28-дневного цикла. У женщин в пре- или перименопаузе назначение палбоциклиба в комбинации с летрозолом всегда необходимо сочетать с применением агониста ЛГРГ (см. раздел «Особые указания»). В сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время лечения палбоциклибом в сочетании с фулвестрантом, женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. ***Модификации дозы*** Модификация дозы препарата 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	ежедневно на протяжении 28-дневного цикла. У женщин в пре- или перименопаузе назначение палбоциклиба в комбинации с летрозолом всегда необходимо сочетать с применением агониста ЛГРГ (см. раздел «Особые указания»). В сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время лечения палбоциклибом в сочетании с фулвестрантом, женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. ***Модификации дозы*** Модификация дозы препарата 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

109617

ЛП-003878-250718

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.* 15-ый день первых двух циклов: • Если на 15 день степень тяжести – 3,

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.* 15-ый день первых двух циклов: • Если на 15 день степень тяжести – 3,

ЛП-003878-250718

109617

	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

	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

ЛП-003878-250718

109617

– < 1500 мм^3;

3 степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3

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

– < 1500 мм^3;

3 степень – 500 – < 1000 мм^3; 4 степень – < 500 мм^3

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

ЛП-003878-250718

109617

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).	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»).	Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).
Особые группы пациентов	***Особые группы пациентов***
Пациенты пожилого возраста	*Пациенты пожилого возраста*
Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).	Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).
Применение у детей	*Применение у детей*
Безопасность и эффективность препарата Ибранса у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены.	Безопасность и эффективность препарата Ибранса у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены.
Нарушение функции печени	*Нарушение функции печени*
Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Ибранса у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел «Фармакокинетика»).	Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Ибранса у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел «Фармакокинетика»).
Нарушение функции почек	*Нарушение функции почек*
Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК ≥15 мл/мин) коррекция дозы не требуется.	Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК ≥15 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

ЛП-003878-250718

109617

Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).	Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).
Особые указания *Женщины в пре- или перименопаузе* При назначении препарата Ибранса в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста ЛГРГ. *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. Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести	**Особые указания** *Женщины в пре- или перименопаузе* При назначении препарата Ибранса в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста ЛГРГ. *Висцеральный криз* Эффективность и безопасность палбоциклиба у пациентов с висцеральным кризом не изучалась. *Нейтропения* В клинических исследованиях 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

ЛП-003878-250718
109617

составила 15 дней (12-700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом 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	числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % соответственно. Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (12-700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях. Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом 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. Необходимо осуществлять соответствующий мониторинг (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). *Инфекции* Поскольку препарат Ибранса обладает способностью подавлять

ЛП-003878-250718

109617

летрозолом или фулвестрант (54,7%) 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. *Репродуктивная функция*	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 (54,7%) по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (36,9%). У 4,5% 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. *Нарушение функции печени* Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

ЛП-003878-250718

109617

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.	*Нарушение функции почек* Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). *Одновременная терапия ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4* Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут привести к повышению токсичности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A во время терапии палбоциклибом. Возможность одновременного применения следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если нельзя избежать одновременного назначения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, дозу препарата Ибранса следует снизить до 75 мг один раз в сутки. Если одновременное применение сильного ингибитора прекращено, следует повысить дозу препарата Ибранса (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора) до дозы, которую пациент принимал до начала терапии сильным ингибитором изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При одновременном назначении индукторов изофермента CYP3A

ЛП-003878-250718
109617

	может ослабевать воздействие палбоциклиба и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать одновременного применения палбоциклиба и сильных индукторов изофермента CYP3A4. При одновременном применении палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препартами»). *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. *Репродуктивная функция* Клинические данные о воздействии палбоциклиба на репродуктивную функцию у женщин отсутствуют. Мужчинам перед началом лечения препаратом Ибранса следует рассмотреть возможность консервации спермы. Женщины, способные к деторождению, которые получают этот препарат или их партнеры мужского пола должны использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел «Применение

ЛП-003878-250718

109617

	при беременности и в период грудного вскармливания»).
	Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.
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	**Производитель** Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия. Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»: 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Менеджер отдела регистрации

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000004

Общество с ограниченной ответственностью ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов * МОСКВА *

Сидорова Е. А.

109617

ЛП-003878-250718