

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Зенлистик, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Зенлистик, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Зенлистик, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Зенлистик, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВЗенлистик 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Зенлистик 100 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Зенлистик 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Зенлистик 200 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг абемациклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытая пленочной оболочкой, 50 мг, 100мг, 150мг, 200 мг.

Зенлистик, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Овальные таблетки светло-оранжевого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «50» на другой.

Зенлистик, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Овальные таблетки от белого до почти белого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «100» на другой.

Зенлистик, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Овальные таблетки желтого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «150» на другой.

Зенлистик, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Овальные таблетки светло-оранжевого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «200» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Рак молочной железы на ранних стадиях

Зенлистик™ в комбинации с эндокринной терапией показан для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском рецидива.

У женщин в пре- или перименопаузе эндокринную терапию ингибиторами ароматазы необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг- гормона.

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы

Зенлистик™ показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местно-распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первой линии эндокринной терапии;
- в комбинации с фулвестрантом в качестве первой или второй линии эндокринной терапии;
- в монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с

назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

4.2 Режим дозирования и способ применения.

Терапия лекарственным средством Зенлистик должна планироваться врачами, имеющими опыт применения противоопухолевых препаратов, и проводиться под их наблюдением.

Режим дозирования Рекомендуемая доза абемациклиба составляет 150 мг два раза в сутки при применении в комбинации с эндокринной терапией. Рекомендуемый режим дозирования приведен в краткой характеристике лекарственного средства, применяемого в комбинированной эндокринной терапии.

Продолжительность лечения

Ранний рак молочной железы

Лекарственное средство Зенлистик следует принимать постоянно в течение двух лет, либо до рецидива заболевания или появления неприемлемой токсичности.

Распространенный или метастатический рак молочной железы

Лекарственное средство Зенлистик следует принимать постоянно до тех пор, пока пациент получает клиническую пользу от терапии, или до появления неприемлемой токсичности.

Если пациента тошнит или он пропускает прием лекарственного средства Зенлистик, его следует проинструктировать о необходимости принять следующую дозу вовремя по графику. Дополнительную дозу принимать не следует.

Рекомендации по коррекции дозы Для купирования некоторых нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение терапии и (или) снижение дозы, как показано в таблицах 1–7.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы в случае возникновения нежелательных реакций

	Доза лекарственного средства Зенлистик комбинированная терапия
Рекомендуемая доза	150 мг два раза в сутки
Первая коррекция дозы	100 мг два раза в сутки
Вторая коррекция дозы	50 мг два раза в сутки

Таблица 2. Рекомендации по лечению гематологической токсичности

До начала терапии лекарственным средством Зенлистик следует контролировать показатели общего анализа крови: каждые две недели в течение первых двух месяцев,

ежемесячно в течение следующих двух месяцев и по клиническим показаниям. Перед началом лечения абсолютное количество нейтрофилов (АКН) должно составлять $\geq 1\,500/\text{мм}^3$, тромбоцитов – $\geq 100\,000/\text{мм}^3$ и гемоглобина ≥ 8 г/дл.

Токсичность ^{a, b}	Рекомендации по лечению
Степень 1 или 2	Коррекция дозы не требуется.
Степень 3	Временно прекратить прием лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не снизится до степени 2 или ниже. Снижение дозы не требуется.
Степень 3, рецидив; или степень 4	Временно прекратить прием лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не снизится до степени 2 или ниже. Возобновить прием лекарственного средства со следующей меньшей дозы.
Пациенту требуется введение факторов роста клеток крови.	Временно прекратить прием абемациклиба не менее чем на 48 часов после введения последней дозы факторов роста клеток крови и до тех пор, пока токсичность не снизится до степени 2 или ниже. Возобновить прием со следующей более низкой дозы, если только доза уже не была снижена в связи с токсичностью, которая привела к применению фактора роста.

^a Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США

^b АКН: степень 1: $\text{АКН} < \text{НГН} - 1\,500/\text{мм}^3$; степень 2: $\text{АКН} 1\,000 - < 1\,500/\text{мм}^3$; степень 3: $\text{АКН} 500 - < 1\,000/\text{мм}^3$; степень 4: $\text{АКН} < 500/\text{мм}^3$

НГН = нижняя граница нормы

Таблица 3. Рекомендации по лечению диарей

Лечение противодиарейными средствами, такими как лоперамид, следует начинать при первых признаках нарушения стула.

Токсичность ^a	Рекомендации по лечению
Степень 1	Коррекция дозы не требуется.
Степень 2	Если токсичность не снижается в течение 24 часов до

	степени 1 или ниже, следует временно прекратить прием лекарственного средства до ее устранения. Снижение дозы не требуется.
Степень 2, которая сохраняется или повторяется после возобновления приема той же дозы, несмотря на максимально возможные поддерживающие меры	Временно прекратить прием лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не снизится до степени 1 или ниже. Возобновить прием лекарственного средства со следующей меньшей дозы.
Степень 3 или 4 или требуется госпитализация	

^a Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США

Таблица 4. Рекомендации по нормализации повышенного уровня aminotransferаз

До начала терапии лекарственным средством Зенлистик следует проводить контроль уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ): каждые две недели в течение первых двух месяцев, ежемесячно в течение следующих двух месяцев и по клиническим показаниям.

Токсичность ^a	Рекомендации по лечению
Степень 1 (> ВПН – 3,0 x ВПН) Степень 2 (> 3,0 – 5,0 x ВПН)	Коррекция дозы не требуется.
Сохранение или повторное развитие степени 2 или степень 3 (> 5,0 – 20,0 x ВПН)	Временно прекратить прием лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не снизится до исходного уровня или степени 1. Возобновить прием лекарственного средства со следующей меньшей дозы.
Повышение АСТ и (или) АЛТ > 3 x ВПН и общего билирубина > 2 x ВПН при отсутствии холестаза	Прекратить прием абемациклиба.
Степень 4 (> 20,0 x ВПН)	Прекратить прием абемациклиба.

^a Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального

института рака США

ВПН = верхний предел нормы

Таблица 5. Рекомендации по лечению интерстициального заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонита

Токсичность ^а	Рекомендации по лечению
Степень 1 или 2	Коррекция дозы не требуется.
Сохранение или повторное развитие токсичности степени 2, которая не снижается до исходного уровня или степени 1 в течение 7 дней, несмотря на максимально возможные поддерживающие меры	Временно прекратить прием лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не снизится до исходного уровня или степени 1. Возобновить прием лекарственного средства со следующей меньшей дозы.
Степень 3 или 4	Прекратить прием абемациклиба.

^а Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США

Таблица 6. Рекомендации по лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО)

Токсичность ^а	Рекомендации по лечению
Ранний рак молочной железы	
Все степени (1, 2, 3 или 4)	Временно прекратить прием лекарственного средства и проводить лечение по клиническим показаниям. Возобновить прием абемациклиба, когда состояние пациента станет клинически стабильным.
Распространенный или метастатический рак молочной железы	
Степень 1 или 2	Коррекция дозы не требуется.
Степень 3 или 4	Временно прекратить прием лекарственного средства и проводить лечение по клиническим показаниям.

	Возобновить прием абемациклиба, когда состояние пациента станет клинически стабильным.
--	--

^a Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США

Таблица 7. Рекомендации по лечению негематологических токсических реакций (за исключением диареи, повышенного уровня aminотрансфераз, а также ИЗЛ/пневмонита и ВТО)

Токсичность ^a	Рекомендации по лечению
Степень 1 или 2	Коррекция дозы не требуется.
Сохранение или повторное развитие токсичности степени 2, которая не снижается до исходного уровня или степени 1 в течение 7 дней, несмотря на максимально возможные поддерживающие меры	Временно прекратить прием лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не снизится до степени 1 или ниже. Возобновить прием лекарственного средства со следующей меньшей дозы.
Степень 3 или 4	

^a Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Не следует принимать абемациклиб одновременно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. Если сопутствующая терапия ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима, следует уменьшить дозу абемациклиба до 100 мг два раза в сутки.

Пациентам, которым уменьшили дозу абемациклиба до 100 мг два раза в сутки и которые принимали его одновременно с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 ввиду отсутствия других вариантов лечения, следует уменьшить дозу абемациклиба до 50 мг два раза в сутки.

Пациентам, которым уменьшили дозу абемациклиба до 50 мг два раза в сутки и которые принимали его одновременно с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 ввиду отсутствия других вариантов лечения, можно продолжить прием абемациклиба, при

этом тщательно контролируя признаки токсичности. В качестве другого варианта доза абемациклиба может быть уменьшена до 50 мг один раз в сутки, или его прием может быть прекращен полностью.

Если прием ингибитора изофермента СYP3A4 был прекращен, дозу абемациклиба следует увеличить до дозы, применяемой до начала приема ингибитора изофермента СYP3A4 (через 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента СYP3A4).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста пациента (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. Отсутствуют данные о применении абемациклиба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа (см. раздел 5.2). Абемациклиб следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени, при этом тщательно контролируя признаки токсичности.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется снижать частоту приема препарата до 1 раза в сутки (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность абемациклиба при применении у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственное средство Зенлистик предназначен для приема внутрь.

Лекарственное средство можно принимать независимо от приема пищи. Не следует

принимать лекарственное средство с грейпфрутами или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5).

Пациенты должны принимать назначенные дозы примерно в одно и то же время каждый день.

Таблетку необходимо проглатывать целиком (не следует разжевывать, дробить или делить таблетку перед проглатыванием).

4.3 Противопоказания

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

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст, почечная недостаточность тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности, пациенты, находящиеся на гемодиализе (эффективность и безопасность не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. Следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4 ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

Особые указания

Нейтропения

Сообщалось о случаях развития нейтропении у пациентов, получавших абемациклиб. При нейтропении степени тяжести 3 или 4 рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2). Сообщалось о случаях нейтропенического сепсиса с летальным исходом у < 1% пациентов с метастатическим раком молочной железы. Пациентам следует незамедлительно сообщать обо всех случаях лихорадки лечащему врачу.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частота сообщений о развитии инфекций у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, была выше, чем у пациентов, получавших только эндокринную терапию. Сообщалось о случаях развития инфекции легких у пациентов, получавших абемациклиб, без сопутствующей нейтропении. Сообщалось о случаях с

летальным исходом у < 1% пациентов с метастатическим раком молочной железы. Необходимо следить за признаками и симптомами развития инфекции у пациентов и, в случае необходимости, проводить соответствующую терапию.

Венозная тромбоземболия

Сообщалось о случаях венозного тромбоземболического осложнения у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией. Необходимо следить за признаками и симптомами развития тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии и, в случае необходимости, проводить соответствующую терапию. В зависимости от степени ВТО может потребоваться коррекция дозы абемациклиба (см. раздел 4.2).

Артериальное тромбоземболическое осложнение

Потенциальный повышенный риск серьезных артериальных тромбоземболических осложнений (АТО), включая ишемический инсульт и инфаркт миокарда, наблюдался в ходе исследований метастатического рака молочной железы, когда абемациклиб назначался в комбинации с эндокринной терапией. Необходимо оценить соотношение «польза–риск» продолжения приема абемациклиба у пациентов с АТО тяжелой степени.

Повышение уровня аминотрансфераз

Сообщалось о случаях повышения уровня АЛТ и АСТ у пациентов, получавших абемациклиб. В зависимости от степени повышения уровня АЛТ или АСТ может потребоваться коррекция дозы абемациклиба (см. раздел 4.2).

Диарея

Диарея является самой распространенной нежелательной реакцией. В ходе клинических исследований медиана времени до начала развития диареи составляла от 6 до 8 дней, медиана продолжительности диареи 2 степени тяжести – от 7 до 12 дней и диареи 3 степени тяжести – от 5 до 8 дней. Диарея может быть связана с обезвоживанием. При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных средств, таких как лоперамид, увеличить потребление жидкости и сообщить о проблеме лечащему врачу. При развитии диареи ≥ 2 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит

Сообщалось о случаях развития ИЗЛ/пневмонита у пациентов, получавших абемациклиб. Необходимо следить за легочными симптомами, свойственными ИЗЛ/пневмониту и, в случае необходимости, проводить соответствующую терапию. В зависимости от степени ИЗЛ/пневмонита может потребоваться коррекция дозы абемациклиба (см. раздел 4.2). В случае развития у пациентов ИЗЛ/пневмонита степени тяжести 3 или 4 необходимо прекратить прием абемациклиба.

Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4

Не следует принимать индукторы изофермента CYP3A4 одновременно с лекарственным средством по причине риска снижения эффективности абемациклиба (см. раздел 4.5).

Висцеральный криз

Данные об эффективности и безопасности абемациклиба у пациентов, имеющих висцеральный криз, отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Натрий

Каждая таблетка содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть по сути не содержит натрия.

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику абемациклиба

Абемациклиб подвергается метаболизму преимущественно с помощью изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении абемациклиба с ингибиторами изофермента CYP3A4 возможно увеличение концентрации абемациклиба в плазме крови. У пациентов с распространенным и (или) метастатическим раком одновременное применение ингибитора изофермента CYP3A4 кларитромицина увеличивало экспозицию

абемациклиба в плазме крови в 3,4 раза и сочетанную свободную экспозицию абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови в 2,5 раза.

Следует избегать одновременного приема сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и абемациклиба. Если сопутствующая терапия сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима, следует уменьшить дозу абемациклиба (см. раздел 4.2) и далее тщательно проводить мониторинг токсичности. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 включают, в частности, следующие: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, позаконазол и вориконазол. Не следует принимать лекарственное средство с грейпфрутами или грейпфрутовым соком.

Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих терапию умеренными или слабыми ингибиторами изофермента CYP3A4. Однако следует проводить тщательный мониторинг признаков токсичности.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение абемациклиба с сильным индуктором изофермента CYP3A4 рифампицином приводило к снижению концентрации абемациклиба в плазме крови на 95% и свободной концентрации абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови на 77% на основании показателя $AUC_{0-\infty}$. Не следует принимать абемациклиб одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (включая, в частности, следующие: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой) ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

Влияние абемациклиба на фармакокинетику других лекарственных средств

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

Абемациклиб и его основные активные метаболиты ингибируют почечные переносчики органических катионов 2 (OCT2), белков множественной резистентности и выведения токсинов (MATE1) и MATE2-K. *In vivo* может происходить взаимодействие абемациклиба и клинически значимых субстратов этих переносчиков, таких как дофетилид или креатинин. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия с метформином (субстратом OCT2, MATE1 и 2) его одновременный прием с абемациклибом в дозе 400 мг приводил к небольшому клинически незначимому

увеличению (37%) экспозиции метформина в плазме крови. Было показано, что это вызвано уменьшением почечной секреции при неизменной клубочковой фильтрации.

У здоровых добровольцев одновременное применение абемациклиба и субстрата Р-гликопротеина (Р-gp) лоперамида приводило к увеличению экспозиции лоперамида в плазме крови на 9% на основании показателя $AUC_{0-\infty}$ и на 35% на основании показателя C_{max} . Данное увеличение не считалось клинически значимым. Однако, основываясь на ингибировании *in vitro* Р-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) в присутствии абемациклиба, возможны взаимодействия *in vivo* абемациклиба с субстратами данных переносчиков с узким терапевтическим индексом, такими как дигоксин или дабигатрана этексилат.

В ходе клинических исследований с участием пациентов с раком молочной железы не было выявлено клинически значимого влияния абемациклиба на фармакокинетику анастрозола, фулвестранта, эксеместана, летрозолола или тамоксифена.

На данный момент неизвестно, способен ли абемациклиб снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия.

4.6 Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Женщины детородного возраста/контрацепция у женщин

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции (например, двойной барьерный метод контрацепции) во время терапии и в течение как минимум 3 недель после ее завершения (см. раздел 4.5).

Беременность

Данные о применении абемациклиба у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали токсическое воздействие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Применение лекарственного средства Зенлистик не рекомендуется в период беременности и у женщин детородного возраста, не применяющих контрацепцию.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли абемациклиб с грудным молоком. Риск токсического влияния на детей, находящихся на грудном вскармливании, нельзя исключать. Пациентки,

принимающие абемациклиб, не должны продолжать грудное вскармливание.

Фертильность

Неизвестно, оказывает ли абемациклиб влияние на фертильность человека. Хотя у крыс не было отмечено влияния на фертильность самцов, цитотоксическое воздействие на репродуктивную систему самцов мышей, крыс и собак указывает на то, что абемациклиб, возможно, оказывает влияние на фертильность самцов. Не было отмечено ни негативного воздействия на женские репродуктивные органы у мышей, крыс и собак, ни влияния на фертильность самок и раннее эмбриональное развитие у крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, у которых при приеме препарата возникают нежелательные явления со стороны нервной системы, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Краткий обзор профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, утомляемость, тошнота, рвота и снижение аппетита. Среди наиболее распространенных нежелательных реакций явления степени ≥ 3 составляли менее 5%, за исключением нейтропении, лейкопении и диареи.

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

В таблице ниже нежелательные реакции приведены в соответствии с классами системы органов и частотой, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени тяжести.

Таблица 8. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинического исследования фазы III при применении абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией^a (N = 3 559)

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции ^b		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения Лейкопения Анемия Тромбоцитопения Лимфопения ^h		Фебрильная нейтропения ^e
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ^f Дисгевзия ^g Головокружение ^g		
Нарушения со стороны органа зрения		Повышенное слезоотделение	
Нарушения со стороны сосудистой системы		Венозная тромбоэмболия ^c	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		ИЗЛ/пневмонит ^d	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея Рвота Тошнота Стоматит ^f	Диспепсия ^f	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia ^g Зуд ^g Сыпь ^g	Поражение ногтевой пластины ^f Сухость кожи ^e	

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани ^а		Мышечная слабость ^с	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия ^с Повышенная утомляемость		
Лабораторные и инструментальные данные	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы ^г Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы ^г		

^а Абемациклиб в комбинации с анастрозолом, летрозолом, экземестаном, тамоксифеном или фулвестрантом.

^б Включают все предпочтительные термины, которые являются частью класса системы органов «Инфекционные и паразитарные заболевания».

^с Венозные тромбоэмболические осложнения включали: тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, тромбоз подключичной вены, тромбоз подмышечной вены, тромбоз глубоких вен системы нижней полой вены и вен малого таза.

^д ИЗЛ/пневмонит при раннем раке молочной железы (рРМЖ) включает все предпочтительные термины, которые являются частью стандартизованного запроса по MedRA «интерстициальное заболевание легких». Для метастатического рака молочной железы (мРМЖ) предпочтительными терминами являются интерстициальное заболевание легких, пневмонит, организуемая пневмония, легочный фиброз и облитерирующий бронхиолит.

^е Рассматривались нежелательные реакции на лекарственное средство только при терапии мРМЖ (MONARCH 2 и MONARCH 3).

^ф Рассматривались нежелательные реакции на лекарственное средство только при терапии рРМЖ (monarchE).

^г Часто встречается при терапии рРМЖ (monarchE), очень часто – при терапии мРМЖ (MONARCH 2 и MONARCH 3).

^h Часто встречается при терапии мРМЖ (MONARCH 2 и MONARCH 3), очень часто – при терапии рРМЖ (monarchE).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

В ходе исследований часто сообщалось о случаях развития нейтропении. В исследовании monarchE сообщалось о случаях развития нейтропении у 45,8% пациентов. У 19,1% пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, наблюдалось развитие нейтропении 3 или 4 степени (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до начала развития первого эпизода нейтропении составляла 30 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении — 16 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,3% пациентов. В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 сообщалось о случаях развития нейтропении у 45,1% пациентов. У 28,2% пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом, наблюдалось снижение количества нейтрофилов степени 3 и 4 (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до начала развития первого эпизода нейтропении 3 или 4 степени составляла от 29 до 33 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении — от 11 до 15 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,9% пациентов. При нейтропении степени тяжести 3 или 4 рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Диарея

Диарея была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией (см. таблицу 8). Частота развития диареи была выше в течение первого месяца терапии абемациклибом, после чего снижалась. В исследовании monarchE медиана времени до начала развития первого эпизода диареи любой степени составляла 8 дней. Медиана продолжительности диареи 2 степени тяжести составляла 7 дней, а диареи 3 степени тяжести – 5 дней. В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 медиана времени до начала развития первого эпизода диареи любой степени составляла приблизительно от 6 до 8 дней. Медиана продолжительности диареи 2 степени тяжести составляла от 9 до 12 дней, а диареи 3 степени тяжести – от 6 до 8 дней. Купирование диареи до исходного уровня или до меньшей степени достигалось с помощью сопутствующей терапии такими лекарственными средствами, как лоперамид, и (или) посредством коррекции дозы (см. раздел 4.2).

Повышение уровня аминотрансфераз

В исследовании monarchE часто сообщалось о случаях повышения уровней АЛТ и АСТ (12,3 % и 11,8% соответственно) у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией. Повышение уровней АЛТ и АСТ степени 3 или 4 (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 2,6% и 1,6% пациентов соответственно. У пациентов с повышением уровня АЛТ степени 3 или 4 медиана времени до начала развития данного явления составляла 118 дней, а медиана времени до его разрешения — 14,5 дней. У пациентов с повышением уровня АСТ степени 3 или 4 медиана времени до начала развития данного явления составляла 90,5 дней, а медиана времени до его разрешения — 11 дней. В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 часто сообщалось о случаях повышения уровней АЛТ и АСТ (15,1% и 14,2% соответственно) у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. Повышение уровней АЛТ и АСТ степени 3 или 4 (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 6,1% и 4,2% пациентов соответственно. У пациентов с повышением уровня АЛТ степени 3 или 4 медиана времени до начала развития данного явления составляла от 57 до 61 дня, а медиана времени до его разрешения — 14 дней. У пациентов с повышением уровня АСТ степени 3 или 4 медиана времени до начала развития данного явления составляла от 71 до 185 дней, а медиана времени до его разрешения — от 13 до 15 дней. При повышении уровней АЛТ и АСТ степени 3 или 4 рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Повышение уровня креатинина

Хотя это и не является нежелательной реакцией, было показано, что при применении абемациклиба повышается уровень креатинина в сыворотке крови. В исследовании monarchE у 99,3% пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение степени 3 или 4 отмечалось у 0,5% пациентов. Среди пациентов, получавших только эндокринную терапию, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (всех степеней тяжести) было зарегистрировано у 91,0% пациентов. В исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 у 98,3% пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение степени 3 или 4 отмечалось у 1,9% пациентов. Среди пациентов, получавших только терапию ингибитором ароматазы или фулвестрантом, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (всех степеней тяжести) было зарегистрировано у 78,4% пациентов. Было продемонстрировано, что абемациклиб повышает уровень креатинина в сыворотке крови ввиду ингибирования переносчиков канальцевой секреции почек без

влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). (определяется по клиренсу йогексола) (см. раздел 4.5). В клинических исследованиях повышение уровня креатинина в сыворотке крови отмечалось в течение первого месяца применения абемациклиба, и уровень креатинина оставался повышенным, но стабильным в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения и не сопровождалось изменениями в маркерах функции почек, таких как азот мочевины крови, цистатин С и СКФ, рассчитанная на основании уровня цистатина С.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Антидоты препарата Зенлистик[™] не известны. В случае передозировки следует проводить общую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK). Код АТХ: L01EF03.

Механизм действия

Абемациклиб является мощным селективным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и наиболее активен в отношении циклина D1/CDK4 в ферментном

анализе. Абемациклиб ингибирует фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb) и блокирует прогрессирование клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, что приводит к подавлению роста опухоли. В клеточных линиях рака молочной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+) устойчивое ингибирование мишени абемациклибом предотвращало восстановление фосфорилирования Rb, что приводило к старению и апоптозу клеток. *In vitro* Rb-негативные и Rb-дефицитные линии раковых клеток в целом менее чувствительны к абемациклибу. В моделях ксенотрансплантата рака молочной железы абемациклиб ежедневно непрерывно вводился в клинически значимых концентрациях, в качестве монотерапии или в сочетании с антиэстрогенами, что приводило к уменьшению размера опухоли.

Фармакодинамика

У пациентов с раком абемациклиб подавляет активность CDK4 и CDK6, ингибируя фосфорилирование Rb и топоизомеразу II альфа, что приводит к остановке клеточного цикла перед рестрикционной точкой G1.

Кардиоэлектрофизиология

Влияние абемациклиба на длительность интервала QT с коррективкой Фридеричия (QTcF) оценивали у 144 пациентов с распространенным раком. Никаких значимых изменений (т. е. > 20 мс) длительности интервала QTcF не было обнаружено при среднем значении наблюдаемой максимальной равновесной концентрации абемациклиба после его применения в терапевтических дозах.

При проведении анализа зависимости «экспозиция–эффективность» у здоровых добровольцев при приеме препарата в дозе, сопоставимой с дозой 200 мг два раза в сутки, было показано, что применение абемациклиба не приводило к клинически значимому увеличению интервала QTcF.

Клиническая эффективность и безопасность

Ранний рак молочной железы

Рандомизированное исследование фазы III monarchE: Зенлистик в комбинации с эндокринной терапией

Эффективность и безопасность применения лекарственного средства Зенлистик в комбинации с адъювантной эндокринной терапией оценивали в ходе рандомизированного открытого исследования фазы III monarchE, которое проводили в

двух когортах, у женщин и мужчин с HR-положительным, HER2-отрицательным, нодулярным (узловым) ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива. Высокий риск рецидива в когорте 1 определялся по клинико-патологическим признакам: либо поражение ≥ 4 подмышечных лимфатических узлов, либо поражение 1–3 подмышечных лимфатических узлов и хотя бы один из следующих критериев: размер опухоли ≥ 5 см или степень гистологической дифференцировки 3.

В общей сложности 5 637 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения в течение двух лет лекарственного средства Зенлистик 150 мг два раза в сутки в комбинации со стандартной эндокринной терапией или только стандартной эндокринной терапии по усмотрению врача. Рандомизация была проведена в зависимости от проведенной ранее химиотерапии, менопаузального статуса и региона. Мужчины были отнесены к группе пациентов в постменопаузе. Пациенты прошли характерную локорегиональную терапию (с неоадьювантной или адьювантной химиотерапией или без нее). Пациенты должны были полностью восстановиться после острых побочных реакций, вызванных проведенной ранее химиотерапией или лучевой терапией. Перед рандомизацией необходимо обеспечить период «вымывания» в течение 21 дня после химиотерапии и в течение 14 дней после лучевой терапии. Перед рандомизацией пациентам была предоставлена возможность пройти курс адьювантной эндокринной терапии продолжительностью до 12 недель. Адьювантная терапия фулвестрантом не была разрешена в качестве стандартной эндокринной терапии. К участию в исследовании допускались пациенты с общим состоянием 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG). Пациенты с ВТО в анамнезе были исключены из исследования. После завершения периода лечения в рамках исследования пациенты в обеих группах продолжали получать адьювантную эндокринную терапию в течение 5–10 лет, если это было целесообразно с медицинской точки зрения. Агонисты лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона (ЛГРГ) назначались по клиническим показаниям женщинам в пре- и перименопаузе, а также мужчинам.

Из 5 637 рандомизированных пациентов 5 120 были включены в когорту 1, что составило 91% от всех рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата (ИТТ-популяции). В когорте 1 демографические характеристики пациентов и исходные характеристики опухоли были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медианный возраст включенных в исследование пациентов составил

приблизительно 51 год (в диапазоне от 22 до 89 лет), 15% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, 99% – женщины, 71% – представители европеоидной расы, 24% – представители монголоидной расы и 5% – представители других рас. 43% пациентов находились в пре- или перименопаузе. Большинство пациентов ранее прошли курс химиотерапии (36% – неoadъювантную, 62% – адъювантную), а также лучевую терапию (96%). Начальная эндокринная терапия, которую получали пациенты, включала летрозол (39%), тамоксифен (31%), анастрозол (22%) или экземестан (8%).

У 65% пациентов отмечалось поражение 4 и более лимфатических узлов, у 41% – опухоль со степень дифференцировки 3, а у 24% – опухоль размером ≥ 5 см на момент операции.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS) в ITT-популяции, определяемая как время от момента рандомизации до первого случая рецидива ипсилатерального инвазивного рака молочной железы, регионального рецидива инвазивного рака молочной железы, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы, второго первичного неинвазивного рака молочной железы или летального исхода по любой причине. Ключевой вторичной конечной точкой являлась отдаленная безрецидивная выживаемость (DRFS) в ITT-популяции, определяемая как время от начала рандомизации до первого появления отдаленного рецидива или летального исхода, вызванного любой причиной.

Основная цель исследования была достигнута в ходе заранее запланированного промежуточного анализа (дата окончания сбора данных: 16 марта 2020 г.). Статистически значимое улучшение показателей IDFS наблюдалось у пациентов, получавших лекарственное средство Зенлистик в комбинации с эндокринной терапией, по сравнению с пациентами, получавшими только эндокринную терапию, в ITT-популяции. Было получено разрешение на проведение исследования в большой субпопуляции, когорте 1.

В ходе дальнейшего анализа (дата окончания сбора данных: 01 апреля 2021 г.) 91% пациентов когорты 1 завершили двухлетний период лечения, а медианная продолжительность последующего наблюдения составила 27,7 мес.

Результаты эффективности в когорте 1 представлены в таблице 9 и на рисунке 1.

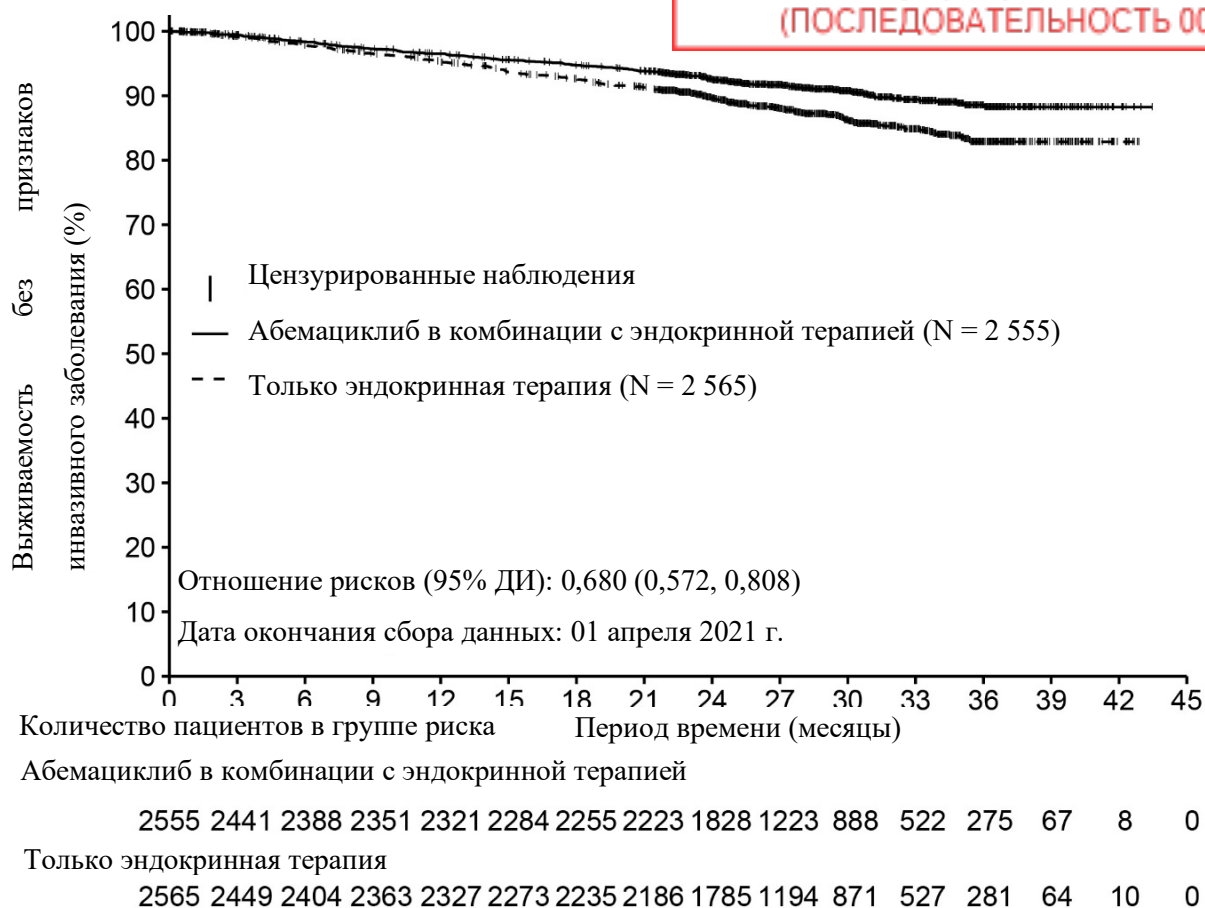
Таблица 9. Исследование monarchE: краткий обзор данных об эффективности (когорта 1)

	Лекарственное средство Зенлистик в комбинации с эндокринной терапией N = 2 555	Только эндокринная терапия N = 2 565
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS)		
Количество пациентов с осложнениями (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,680 (0,572, 0,808)	
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS) через 24 мес. (%; 95% ДИ)	92,6 (91,4, 93,5)	89,6 (88,3, 90,8)
Отдаленная безрецидивная выживаемость (DRFS)		
Количество пациентов с осложнениями (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,669 (0,554, 0,809)	
Отдаленная безрецидивная выживаемость (DRFS) через 24 мес. (%; 95% ДИ)	94,1 (93,0, 95,0)	91,2 (90,0, 92,3)

Сокращение: ДИ = доверительный интервал.

Дата окончания сбора данных: 01 апреля 2021 г.

Рисунок 1. Исследование monarchE: график Каплана-Мейера для выживаемости без признаков инвазивного заболевания (IDFS) (оценка исследователя, когорта 1)



Сокращения: ДИ = доверительный интервал; ЭТ = эндокринная терапия; HR = отношение рисков; IDFS = выживаемость без признаков инвазивного заболевания; N = количество пациентов в популяции.

Дата окончания сбора данных: 01 апреля 2021 г.

Польза от терапии отмечалась во всех подгруппах пациентов, распределенных в зависимости от географического региона, менопаузального статуса и ранее проведенной химиотерапии в когорте 1.

Распространенный или метастатический рак молочной железы

Рандомизированное исследование фазы III MONARCH 3: лекарственное средство Зенлистик в комбинации с ингибиторами ароматазы

Эффективность и безопасность лекарственного средства Зенлистик в комбинации с ингибитором ароматазы (анастрозолом или летрозолом) оценивали в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III MONARCH 3 у женщин с HR-положительным, HER2-отрицательным

местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее не получали системной терапии при данном заболевании. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения лекарственного средства Зенлистик 150 мг два раза в сутки в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы в рекомендованной дозе и плацебо в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы по той же схеме. Первичной конечной точкой являлась оцениваемая исследователем выживаемость без прогрессирования (PFS) в соответствии с RECIST 1.1. Ключевыми вторичными конечными точками эффективности являлись частота объективного ответа (ORR), частота клинической пользы (CBR) и общая выживаемость (OS).

Медианный возраст пациентов, включенных в исследование, составил 63 года (диапазон от 32 до 88 лет). Приблизительно 39% пациентов получили курс химиотерапию и 44% – курс антигормональной терапии в (нео)адыювантном режиме. Пациенты, которые ранее получали курс эндокринной терапии в (нео)адыювантном режиме, должны были завершить его не менее чем за 12 мес. до рандомизации. У большинства пациентов (96%) на исходном уровне наблюдались метастазы. Приблизительно у 22% пациентов заболевание локализовалось только в костях, а у 53% пациентов отмечались метастазы во внутренние органы.

В ходе исследования была достигнута первичная конечная точка – улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS). Первичные результаты эффективности представлены в таблице 10 и на рисунке 2.

Таблица 10. Исследование MONARCH 3: краткий обзор данных об эффективности (оценка исследователя, ITT-популяция)

	Зенлистик в комбинации с ингибитором ароматазы	Плацебо в комбинации с ингибитором ароматазы
Выживаемость без прогрессирования заболевания	N = 328	N = 165
Оценка исследователя, количество явлений (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Медиана [месяцы] (95% ДИ)	28,18 (23,51, н.д.)	14,76 (11,24, 19,20)

Отношение рисков (95% ДИ) и p-значение	0,540 (0,418, 0,698); p = 0,000002	
Независимая обзорная рентгенография, количество явлений (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Медиана [месяцы] (95% ДИ)	н.д. (н.д., н.д.)	19,36 (16,37, 27,91)
Отношение рисков (95% ДИ) и p-значение	0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001	
Частота объективного ответа^b [%] (95% ДИ)	49,7 (44,3, 55,1)	37,0 (29,6, 44,3)
Продолжительность ответа [месяцы] (95% ДИ)	27,39 (25,74, н.д.)	17,46 (11,21, 22,19)
Объективный ответ у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания^a	N = 267	N = 132
Частота объективного ответа ^b [%] (95% ДИ)	61,0 (55,2, 66,9)	45,5 (37,0, 53,9)
Полный ответ, (%)	3,4	0
Частичный ответ, (%)	57,7	45,5
Частота клинической пользы^c (измеряемые проявления заболевания) [%] (95% ДИ)	79,0 (74,1, 83,9)	69,7 (61,9, 77,5)

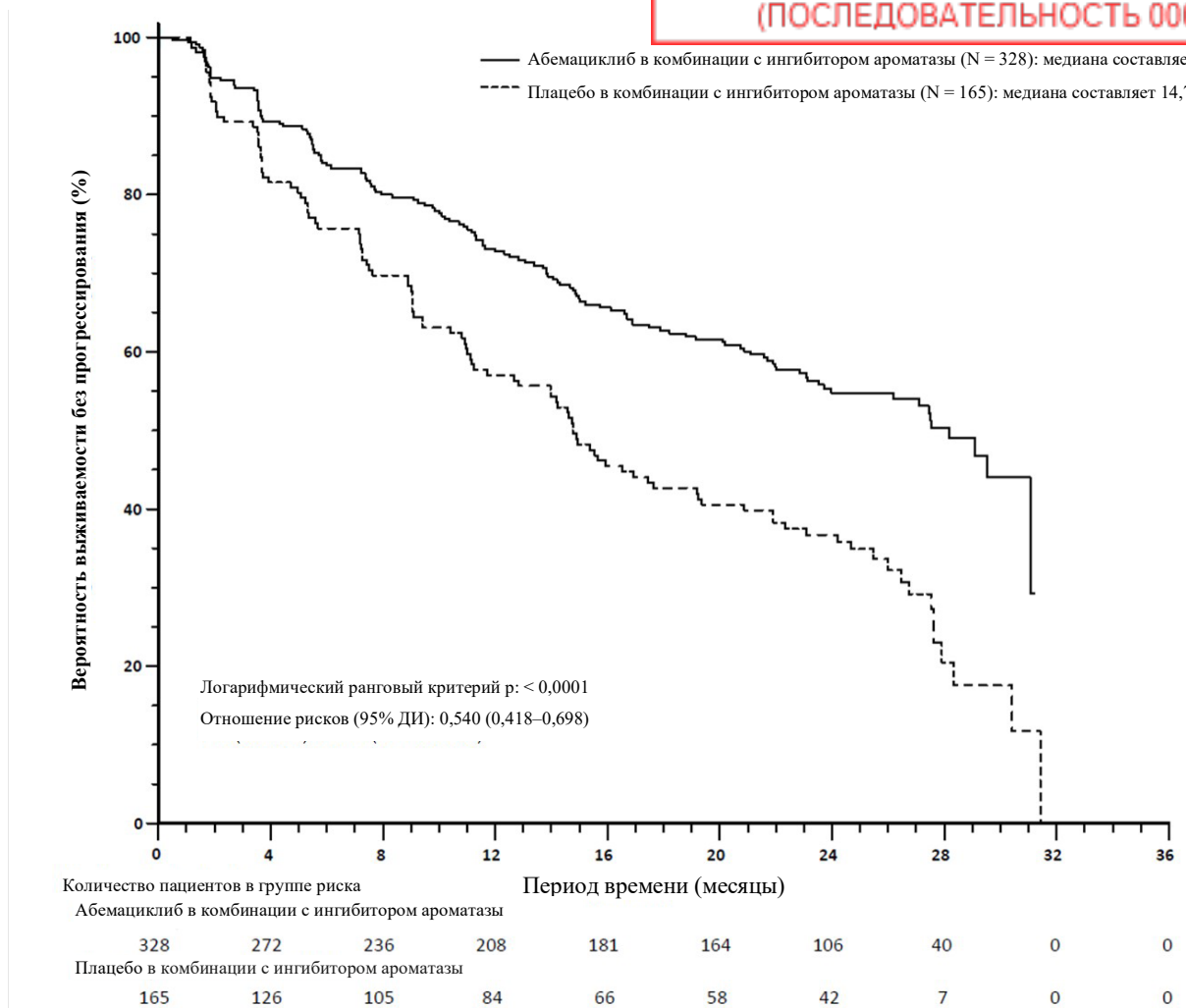
^a Измеряемые проявления заболевания согласно RECIST, версия 1.1

^b Полный ответ + частичный ответ

^c Полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания ³ в течение 6 мес.

N = количество пациентов; ДИ = доверительный интервал; н.д. = не достигнут.

Рисунок 2. Исследование MONARCH 3: график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (оценка исследователя, ITT-популяция)



Данные результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания и летального исхода на 46% у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибитором ароматазы.

При окончательном анализе выживаемости без прогрессирования (93 явления, наблюдавшиеся в двух группах) общая выживаемость не была высокой. Отношение рисков составило 1,057 (95% ДИ: 0,683, 1,633), $p = 0,8017$.

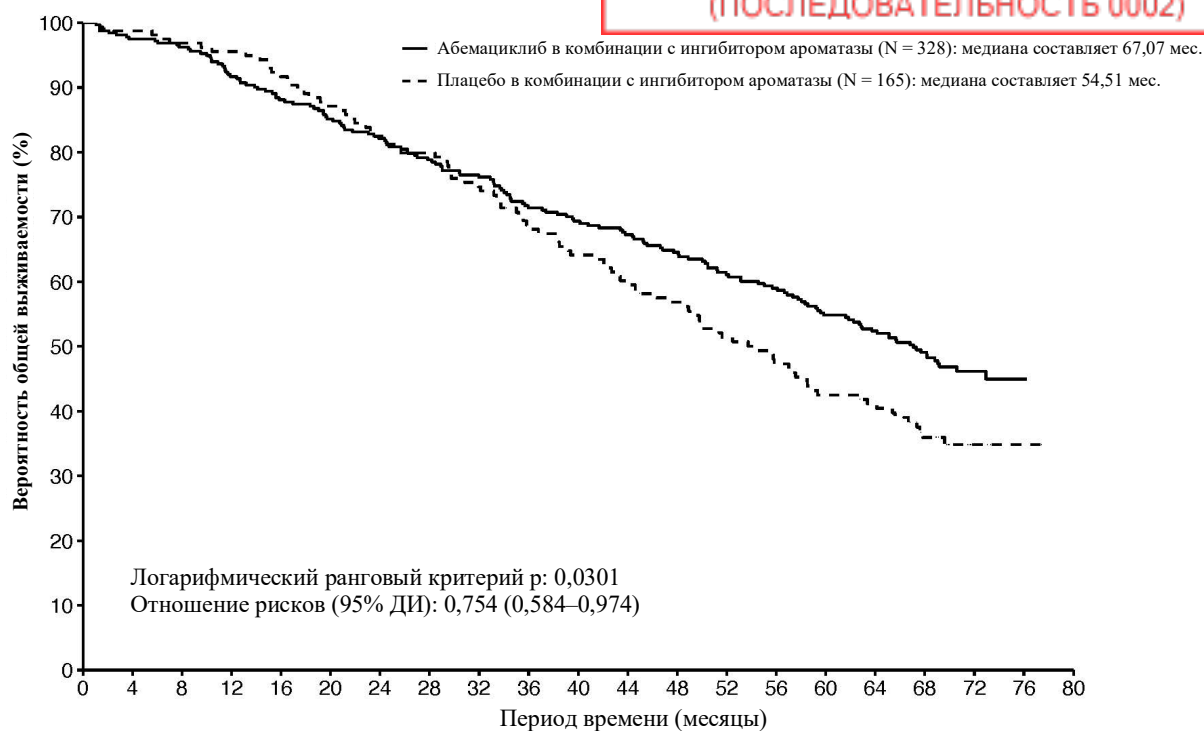
Ряд предварительно проведенных подгрупповых анализов выживаемости без прогрессирования показал устойчивые результаты в подгруппах пациентов с учетом возраста (< 65 или ≥ 65 лет), локализации заболевания, характера заболевания (метастатический *de novo*, рецидивирующий метастатический, местнораспространенный рецидивирующий рак), наличия измеряемых проявлений заболевания, статуса рецептора прогестерона и общего состояния на исходном уровне по шкале ECOG. Снижение риска прогрессирования заболевания и летального исхода отмечалось у пациентов с

метастазами во внутренние органы (отношение рисков: 0,567 [95% ДИ: 0,407, 0,789]), медиана выживаемости без прогрессирования: 21,6 мес. по сравнению с 14,0 мес.; у пациентов с поражением только костной ткани (отношение рисков: 0,565 [95% ДИ: 0,306, 1,044]); и у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания (отношение рисков: 0,517 [95% ДИ: 0,392, 0,681]).

Во время первого промежуточного анализа общей выживаемости в обеих группах было зарегистрировано 197 явлений, а отношение рисков составило 0,786 (95% ДИ: 0,589, 1,049).

Во время второго промежуточного анализа общей выживаемости в обеих группах было зарегистрировано 255 явлений. Медиана общей выживаемости составила 67,1 мес. в группе абемациклиба в комбинации в комбинации с ингибитором ароматазы и 54,5 мес. в группе плацебо в комбинации с ингибитором ароматазы. Поскольку полученное отношение рисков, составляющее 0,754 (95% ДИ: 0,584, 0,974), не достигло статистической значимости (рисунок 3), исследование продолжается, чтобы получить полную характеристику общей выживаемости.

Рисунок 3. Исследование MONARCH 3: график Каплана-Мейера для общей выживаемости (ITT-популяция)



Количество пациентов в группе риска

Абемациклиб в комбинации с ингибитором ароматазы

328 310 300 281 268 258 248 236 226 211 202 196 187 177 170 157 150 120 52 2 0

Плацебо в комбинации с ингибитором ароматазы

165 158 151 148 142 133 126 122 114 104 97 91 84 76 69 62 59 45 18 1 0

Рандомизированное исследование фазы III MONARCH 2: лекарственное средство Зенлистик в комбинации с фулвестрантом

Эффективность и безопасность лекарственного средства Зенлистик в комбинации с фулвестрантом оценивали в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III MONARCH 2 у женщин с HR-положительным, HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения лекарственного средства Зенлистик 150 мг два раза в сутки в комбинации с фулвестрантом 500 мг с интервалом в один месяц, с приемом дополнительной дозы 500 мг через две недели после приема первой дозы, и плацебо в комбинации с фулвестрантом по той же схеме. Первичной конечной точкой являлась оцениваемая исследователем выживаемость без прогрессирования (PFS) в соответствии с RECIST 1.1. Ключевыми вторичными конечными точками эффективности являлись частота объективного ответа (ORR), частота клинической пользы (CBR) и общая выживаемость (OS).

Медианный возраст пациентов, включенных в исследование, составил 60 лет (диапазон

от 32 лет до 91 года). В каждой группе лечения большинство пациентов являлись представителями европеоидной расы, которые ранее не получали курс химиотерапии по поводу метастатического рака. 17% пациентов находились в пре-/перименопаузе на фоне супрессии функции яичников агонистом ГнРГ. Приблизительно у 56% пациентов были обнаружены метастазы во внутренние органы. Приблизительно у 25% пациентов наблюдалась первичная резистентность к эндокринной терапии (прогрессирование на фоне эндокринной терапии в течение первых двух лет ее проведения в адъювантном режиме или в течение первых 6 мес. эндокринной терапии первой линии при метастатическом раке молочной железы), при этом у большинства пациентов эндокринная резистентность развилась позже. У 59% пациентов последняя эндокринная терапия проводилась в (нео)адъювантном режиме, а у 38% – при метастатическом процессе.

В ходе исследования была достигнута первичная конечная точка – улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS). Первичные результаты эффективности представлены в таблице 11 и на рисунке 4.

Таблица 11. Исследование MONARCH 2: краткий обзор данных об эффективности (оценка исследователя, ITT-популяция)

	Зенлистик в комбинации с фулвестрантом	Плацебо в комбинации с фулвестрантом
Выживаемость без прогрессирования заболевания	N = 446	N = 223
Оценка исследователя, количество явлений (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Медиана [месяцы] (95% ДИ)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Отношение рисков (95% ДИ) и р-значение	0,553 (0,449, 0,681), p = 0,0000001	
Независимая обзорная рентгенография, количество явлений (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Медиана [месяцы] (95% ДИ)	22,4 (18,3, н.д.)	10,2 (5,8, 14,0)
Отношение рисков (95% ДИ) и р-значение	0,460 (0,363, 0,584); p < 0,000001	

Частота объективного ответа^b [%] (95% ДИ)	35,2 (30,8, 39,6)	16,1 (11,3, 21,0)
Продолжительность ответа [месяцы] (95% ДИ)	н.д. (18,05, н.д.)	25,6 (11,9, 25,6)
Объективный ответ у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания^a	N = 318	N = 164
Частота объективного ответа ^b [%] (95% ДИ)	48,1 (42,6, 53,6)	21,3 (15,1, 27,6)
Полный ответ, (%)	3,5	0
Частичный ответ, (%)	44,7	21,3
Частота клинической пользы^c (измеряемые проявления заболевания) [%] (95% ДИ)	73,3 (68,4, 78,1)	51,8 (44,2, 59,5)

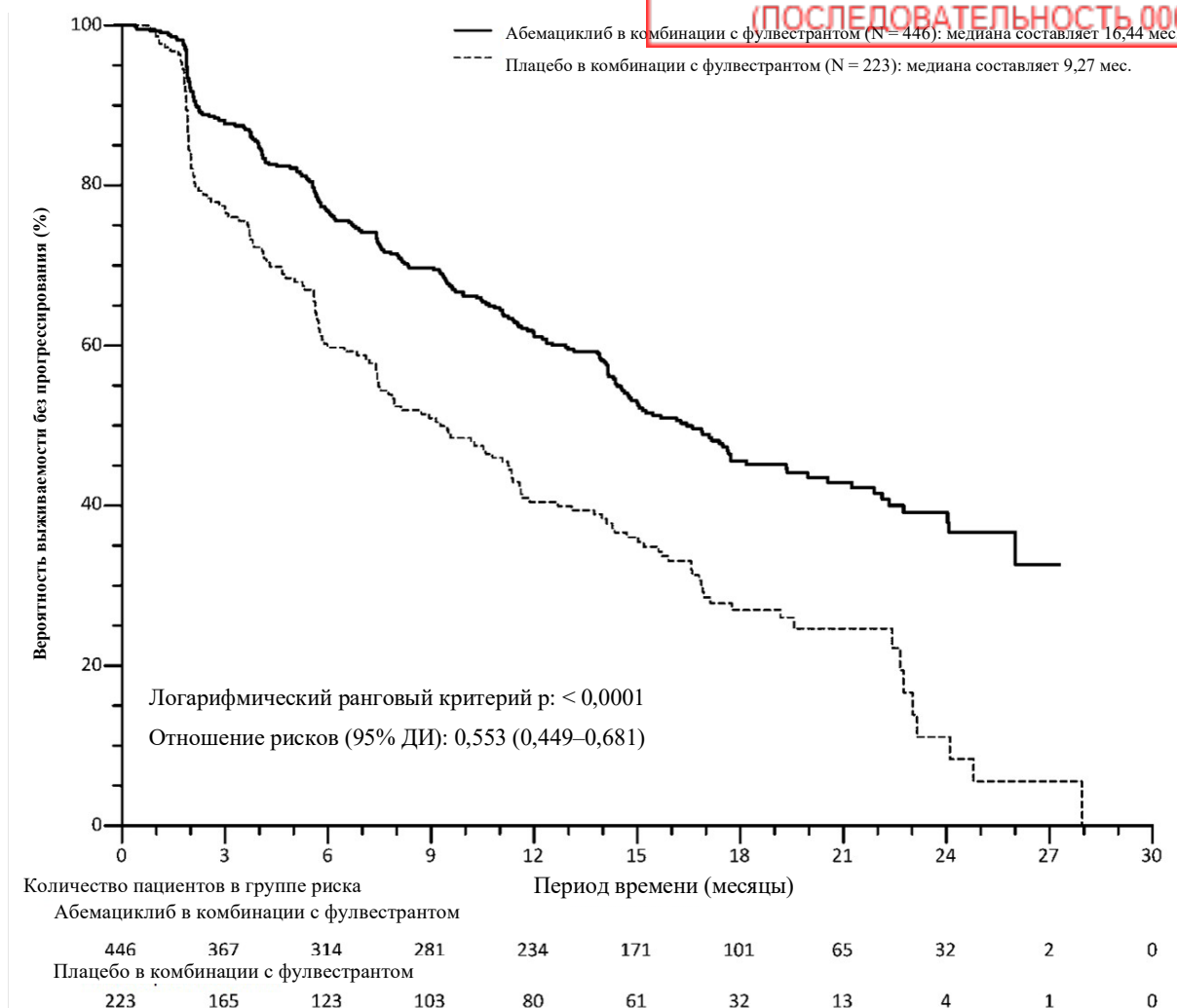
^a Измеряемые проявления заболевания согласно RECIST, версия 1.1

^b Полный ответ + частичный ответ

^c Полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания ³ в течение 6 мес.

N = количество пациентов; ДИ = доверительный интервал; н.д. = не достигнут.

Рисунок 4. Исследование MONARCH 2: график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (оценка исследователя, ИТТ-популяция)



Данные результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания и летального исхода на 44,7% у пациентов, получавших лекарственное средство Зенлистик в комбинации с фулвестрантом. Лекарственное средство Зенлистик в комбинации с фулвестрантом продлевало период выживаемости без прогрессирования без клинически значимого или значительного ухудшения качества жизни, связанного с состоянием здоровья.

Ряд предварительно проведенных подгрупповых анализов выживаемости без прогрессирования показал устойчивые результаты в подгруппах пациентов с учетом возраста (< 65 или ≥ 65 лет), расы, географического региона, локализации заболевания, резистентности к эндокринной терапии, наличия измеряемых проявлений заболевания, статуса рецептора прогестерона и менопаузального статуса. Снижение риска прогрессирования заболевания и летального исхода отмечалось у пациентов с метастазами во внутренние органы (отношение рисков: 0,481 [95% ДИ: 0,369, 0,627]), медиана выживаемости без прогрессирования: 14,7 мес. по сравнению с 6,5 мес.; у

пациентов с поражением только костной ткани (отношение рисков: 0,543 [95% ДИ: 0,355, 0,833]); и у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания (отношение рисков: 0,523 [95% ДИ: 0,412, 0,644]). У пациентов, находившихся в пре-/перименопаузе, отношение рисков составило 0,415 (95% ДИ: 0,246, 0,698); у пациентов с отрицательным статусом рецептора прогестерона отношение рисков составило 0,509 (95% ДИ: 0,325, 0,797).

В подгруппе пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком, которые ранее не получали курс эндокринной терапии, показатели выживаемости без прогрессирования также были одинаковыми.

В ходе предварительного промежуточного анализа общей выживаемости (дата окончания сбора данных: 20 июня 2019 г.) в ИТТ-популяции было отмечено статистически значимое улучшение показателей у пациентов, которые получали Зенлистик в комбинации с фулвестрантом, по сравнению с теми, кто получал плацебо в комбинации с фулвестрантом. Результаты общей выживаемости представлены в таблице 12.

Таблица 12. Исследование MONARCH 2: краткий обзор данных об общей выживаемости (ИТТ-популяция)

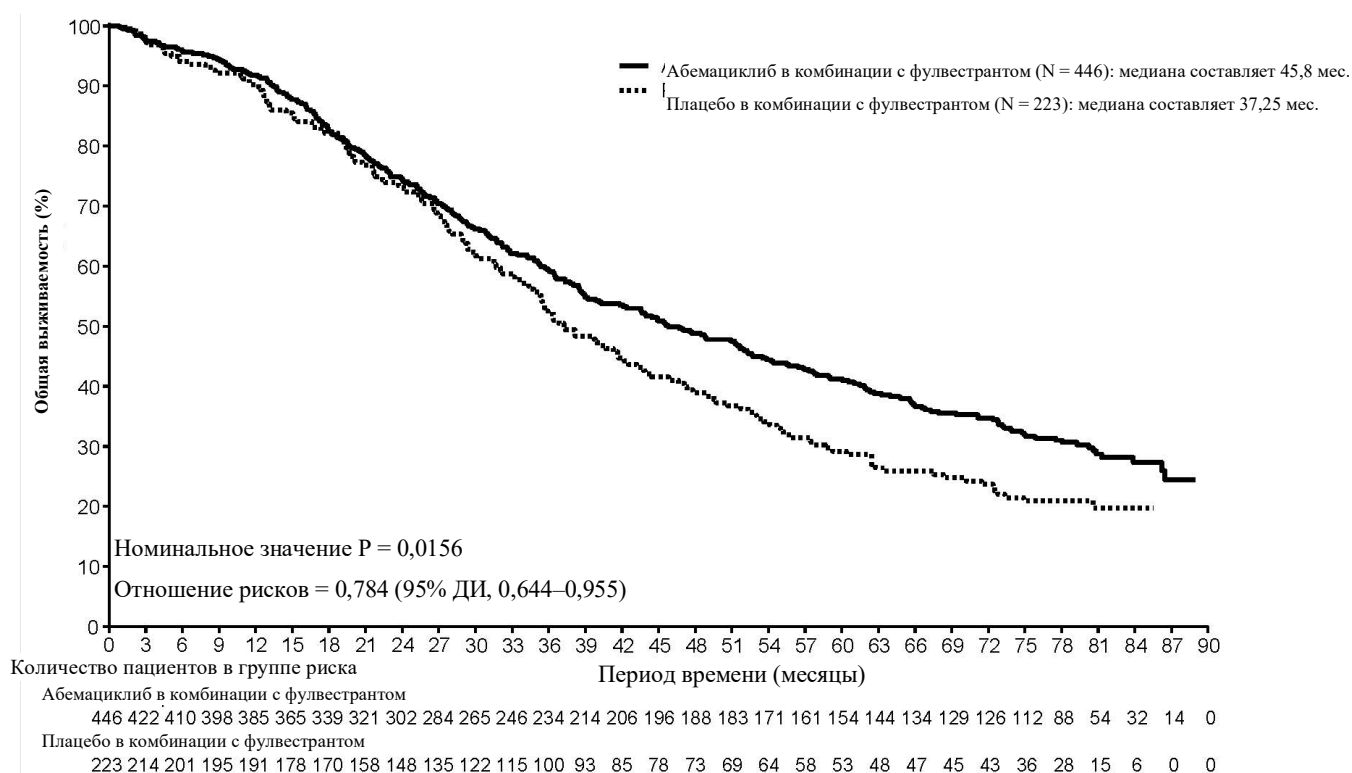
	Зенлистик в комбинации с фулвестрантом	Плацебо в комбинации с фулвестрантом
Общая выживаемость	N = 446	N = 223
Количество явлений (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Медиана OS [месяцы] (95% ДИ)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,757 (0,606, 0,945)	
p-значение	0,0137	

N = количество пациентов; ДИ = доверительный интервал; OS = общая выживаемость

Анализ общей выживаемости в зависимости от факторов стратификации показал, что отношение рисков общей выживаемости составило 0,675 (95% ДИ: 0,511, 0,891) у пациентов с метастазами во внутренние органы и 0,686 (95% ДИ: 0,451, 1,043) у пациентов с первичной резистентностью к эндокринной терапии.

В ходе предварительно определенного окончательного анализа общей выживаемости (дата окончания сбора данных: 18 марта 2022 г.) в двух группах было отмечено 440 явлений. Улучшение показателей общей выживаемости, ранее отмеченное в промежуточном анализе общей выживаемости (дата окончания сбора данных: 20 июня 2019 г.), сохранилось в группе пациентов, принимавших абемациклиб в комбинации с фулвестрантом, по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо в комбинации с фулвестрантом, при этом отношение рисков составило 0,784 (95% ДИ: 0,644, 0,955). Медиана общей выживаемости составила 45,8 мес. в группе абемациклиба в комбинации с фулвестрантом и 37,25 мес. в группе плацебо в комбинации с фулвестрантом. Результаты общей выживаемости представлены на рисунке 5.

Рисунок 5. Исследование MONARCH 2: график Каплана-Мейера для общей выживаемости (ITT-популяция)



Популяция пациентов детского возраста

Европейское агентство лекарственных средств освободило себя от обязательств представлять результаты исследований лекарственного средства Зенлистик во всех подгруппах пациентов детского возраста с раком молочной железы (информацию о

применении у пациентов детского возраста см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Абемациклиб характеризуется медленным всасыванием с временем достижения максимальной концентрации вещества в плазме $T_{\max}$, составляющим 8,0 ч. Средняя абсолютная биодоступность абемациклиба составляет приблизительно 45%. В диапазоне терапевтических доз от 50 до 200 мг увеличение содержания вещества в плазме крови (площадь под кривой «концентрация–время» (AUC)) и $C_{\max}$ является пропорциональным дозе препарата. Равновесное состояние достигается в течение 5 дней при приеме абемациклиба 2 раза в сутки. Абемациклиб накапливается со средним геометрическим отношением, составляющим 3,7 (коэффициент вариации: 58%) и 5,8 (коэффициент вариации: 65%) на основании $C_{\max}$ и AUC соответственно. При приеме пищи с высоким содержанием жира суммарная площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) абемациклиба и его активных метаболитов увеличивалась на 9%, а также на 26% повышалась максимальная концентрация вещества $C_{\max}$. Данные изменения не считались клинически значимыми. Таким образом, абемациклиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Абемациклиб обладает высокой степенью связывания с белками плазмы человека (среднее значение связанной фракции составляет приблизительно 96–98%). Среднее геометрическое значение системного объема распределения составляет приблизительно 750 л (коэффициент вариации: 69%), что свидетельствует о распределении абемациклиба в тканях.

Концентрация абемациклиба и его активных метаболитов в спинномозговой жидкости сравнимы с концентрациями несвязанных метаболитов в плазме.

Метаболизм

Абемациклиб подвергается метаболизму в основном в печени. Абемациклиб

метаболизируется до нескольких метаболитов, главным образом при участии цитохрома Р450 (СYP) 3A4. Первичный метаболизм заключается в гидроксилировании до метаболита, который циркулирует с AUC, составляющей 77% от таковой препарата в неизмененном виде. Кроме того, N-деэтил- и N-деэтилгидрокси-метаболиты циркулируют с AUC, составляющей 39% и 15% от таковой препарата в неизмененном виде. Данные циркулирующие метаболиты обладают активностью, схожей с действием абемациклиба.

Выведение

Среднее геометрическое значение печеночного клиренса (CL) абемациклиба составляет 21,8 л/ч (коэффициент вариации: 39,8%), средний период полувыведения абемациклиба из плазмы крови — 24,8 ч (коэффициент вариации: 52,1%). После приема внутрь однократной дозы меченного изотопом [^{14}C] абемациклиба приблизительно 81% от принятой дозы выводится через кишечник и приблизительно 3,4% — почками. Большую часть дозы, выведенной через кишечник, составляли метаболиты.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и масса тела

Возраст, пол и масса тела не оказывали влияния на экспозицию абемациклиба в анализе популяционной фармакокинетики у пациентов с раком (135 мужчин и 859 женщин в возрасте от 24 лет до 91 года и массой тела от 36 до 175 кг).

Пациенты с нарушением функции печени

Абемациклиб подвергается метаболизму в печени. Нарушение функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести не оказывало влияния на экспозицию абемациклиба. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) площадь под кривой $\text{AUC}_{0-\infty}$ несвязанного абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови увеличилась в 2,1 раза и 2,4 раза соответственно. Период полувыведения абемациклиба увеличился с 24 до 55 часов (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Почечный клиренс абемациклиба и его метаболитов незначителен. Нарушение функции почек легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на экспозицию абемациклиба. Отсутствуют данные о применении абемациклиба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа.

5.3 Данные доклинических исследований безопасности

Канцерогенность

Абемациклиб вызывал гиперплазию интерстициальных (Лейдига) клеток и доброкачественные аденомы в яичках у самцов крыс, получавших абемациклиб в течение примерно двух лет при уровнях экспозиции менее или аналогичных тем, что наблюдались у пациентов, получавших абемациклиб в дозе 150 мг или 200 мг 2 раза в день. Значимость этих эффектов для человека неизвестна.

Мутагенез

Исследования генотоксичности абемациклиба и его основных активных метаболитов человека были отрицательными.

Нарушение фертильности

В исследованиях токсичности многократных доз изучали влияние абемациклиба на основные репродуктивные органы мышей, крыс и собак, на фертильность самцов крыс, а также на фертильность самок и раннее эмбриональное развитие у крыс.

Несмотря на то, что не было отмечено воздействия на фертильность самцов крыс, цитотоксическое действие на половые пути самцов мышей, крыс и собак свидетельствует о том, что абемациклиб может нарушать фертильность у самцов. Не наблюдалось воздействия на половые пути самок мышей, крыс и собак. Не наблюдалось влияния на фертильность у самок и раннее эмбриональное развитие у крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Микrokристаллическая целлюлоза 102

Микrokристаллическая целлюлоза 101

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Зенлистик, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Смесь красителей бежевая 85F97280:

Поливиниловый спирт частично гидролизированный

Титана диоксид

Макрогол 4000/

Полиэтиленгликоль ММ 3350

Тальк

Железа оксид желтый

Железа оксид красный

Зенлистик, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Смесь красителей белая 85F18422:

Поливиниловый спирт частично гидролизированный

Титана диоксид

Макрогол 4000/ Полиэтиленгликоль ММ 3350

Тальк

Зенлистик, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Смесь красителей желтая 85F92473:

Поливиниловый спирт частично гидролизированный

Титана диоксид

Макрогол 4000/ Полиэтиленгликоль ММ 3350

Тальк

Железа оксид желтый

Зенлистик, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Смесь красителей бежевая 85F97280:

Поливиниловый спирт частично гидролизированный

Титана диоксид

Макрогол 4000/

Полиэтиленгликоль ММ 3350

Тальк

Железа оксид желтый

Железа оксид красный

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

36 месяцев.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в местах, недоступных для детей.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Для лекарственного препарата, упакованного на площадке Эли Лилли энд Компани, США:

14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком. По 1 блистеру в обложку картонную. По 1 обложке картонной вместе с инструкцией по медицинскому применению в упаковку картонную.

Для лекарственного препарата, упакованного на площадке Лилли С.А., Испания или ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:

14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком. По 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Упаковка «in bulk»: 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком. По 4 блистера помещают в пачку картонную. Пачки картонные помещают в транспортную тару. Транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Неиспользованное лекарственное средство или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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