

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Палболиб, 75 мг, капсулы

Палболиб, 100 мг, капсулы

Палболиб, 125 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палбоциклиб.

Палболиб, 75 мг, капсулы

Одна капсула содержит 75 мг палбоциклиба.

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

Палболиб, 100 мг, капсулы

Одна капсула содержит 100 мг палбоциклиба.

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

Палболиб, 125 мг, капсулы

Одна капсула содержит 125 мг палбоциклиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Палболиб, 75 мг, капсулы

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы № 2 светло-оранжевого цвета, содержащие порошок от светло-желтого до желтого цвета.

Палболиб, 100 мг, капсулы

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы № 1 с корпусом светло-оранжевого цвета и крышечкой красного цвета, содержащие порошок от светло-желтого до желтого цвета.

Палболиб, 125 мг, капсулы

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы № 0 красного цвета, содержащие порошок от светло-желтого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Палболиб показан к применению у взрослых для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с:

- ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или
- фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Палболиб необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов.

Режим дозирования

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).

Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата.

Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15, 29 день и далее 1 раз в месяц.

Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Палболиб и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормон-высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой (см. раздел 4.4).

Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом Палболиб и ингибитором ароматазы, рекомендуется 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.

Модификация дозы

Модификация дозы препарата Палболиб 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 (см. разделы 4.4 и 4.8).

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата Палболиб в случае развития нежелательных реакций

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

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

Таблица 2. Модификация дозы препарата Палболиб при развитии гематологической токсичности^a

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови необходимо перед началом терапии препаратом Палболиб и в начале каждого цикла, а также на 15-й 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 необходимо каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Степень тяжести по СТСАЕ	Модификация дозы
1-я или 2-я степень ^a	Коррекция дозы препарата не требуется
3-я степень ^a	1-й 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 <i>прежней дозе</i>. 15-й день первых двух циклов: • Если на 15-й день степень тяжести – 3, продолжайте прием Палболиб в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22-й день. • Если на 22-й 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-й степени нейтропении или повторных повышении степени тяжести нейтропении до 3-й в первый день последующих циклов терапии.
3-я степень АЧН ^б (500 – < 1000 мм ³) + лихорадка ≥ 38,5°C и/или инфекция	В любое время: Необходимо отменить препарат Палболиб до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4-я степень ^а	В любое время: Необходимо отменить препарат Палболиб до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0 (1-я степень: АЧН < НГН - 1500/мм³; 2-я степень: АЧН – 1000 – < 1500/мм³; 3-я степень: АЧН – 500 – < 1000/мм³; 4-я степень: АЧН – < 500/мм³). АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СТСАЕ - Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – СТСАЕ); НГН - нижняя граница нормы.

^а Таблица относится ко всем гематологическим реакциям за исключением лимфопении (если она не сопровождается клиническими проявлениями, например оппортунистическими инфекциями).

^б АЧН: 1-я степень: АЧН – < НГН – 1500/мм³; 2-я степень: АЧН – 1000 – < 1500/мм³; 3-я степень: АЧН – 500 – < 1000 мм³; 4-я степень: АЧН — < 500/мм³.

Таблица 3. Модификация дозы препарата Палболиб при развитии негематологической токсичности

Степень тяжести по СТСАЕ	Модификация дозы
1-я или 2-я степень	Коррекция дозы препарата не требуется.
Негематологические токсические реакции ≥ 3-й степени (если они сохраняются, несмотря на проведенное лечение)	Прекратить прием препарата до улучшения состояния до: ≤ 1-й степени;

	< 2-й степени (если реакции не представляют риска для безопасности пациента). Возобновить лечение с более низкой дозы.
--	---

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ - Общие терминологические критерии для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел 5.2).

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

Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A

Следует избегать совместного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента СYP3A и рассмотреть возможность совместного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента СYP3A.

Если невозможно избежать совместного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента СYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента СYP3A прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента СYP3A дозу препарата Палболиб следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента СYP3A).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

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 Палболиб у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по схеме 3/1 (см. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

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

Способ применения

Препарат Палболиб 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 принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к палбоциклибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Женщины в пре- или перименопаузе

При назначении препарата Палболиб в сочетании 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 палбоциклиба 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-й степени тяжести и 4-й степени тяжести в 56,1 % и 10,6 %, соответственно.

Медиана времени до первого случая нейтропении любой степени 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 Палболиб 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-й или 2-й степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов необходимо 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 4.2 и 4.8).

Интерстициальные заболевания легких/пневмонит

Тяжелые, угрожающие жизни или фатальные случаи ИЗЛ и/или пневмонита могут возникнуть у пациентов, получающих лечение ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6, включая препарат Палболиб в комбинации с эндокринной терапией.

В клинических исследованиях у 1,4 % пациентов, получавших палбоциклиб, были отмечены случаи ИЗЛ/пневмонита любой степени тяжести, у 0,1 % пациентов 3-й степени тяжести. Случаи 4-й степени тяжести или фатальные не были зарегистрированы. Дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита с летальным исходом наблюдались в пострегистрационном периоде (см. раздел 4.8).

Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет развития легочных симптомов, указывающих на наличие ИЗЛ/пневмонита (например, гипоксии, кашля, одышки). Пациентам, у которых впервые наблюдаются или ухудшаются респираторные симптомы, и у которых подозревается развитие ИЗЛ/пневмонита, следует незамедлительно приостановить применение препарата Палболиб и оценить состояние. Следует полностью отменить препарат Палболиб у пациентов с ИЗЛ или пневмонитом тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Инфекции

Поскольку палбоциклиб 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 палбоциклиб в комбинации с летрозолом или фулвестрантом (54,7 %) по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (36,9 %). У 4,5%

и 0,7 % пациентов, получавших палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (2,5 % и 0 %, соответственно).

При возникновении признаков или симптомов инфекции следует назначить соответствующую лекарственную терапию (см. раздел 4.8).

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

Венозная тромбоэмболия

У пациентов, получавших палбоциклиб, регистрировались случаи венозной тромбоэмболии (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет развития признаков и симптомов тромбоза глубоких вен и легочной эмболии и проведения соответствующей лекарственной терапии.

Нарушение функции печени

Препарат Палболиб 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 4.2 и 5.2).

Нарушение функции почек

Препарат Палболиб следует принимать с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы 4.2 и 5.2).

Совместная терапия ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут привести к повышению токсичности (см. раздел 4.5). Необходимо избегать совместного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A во время терапии палбоциклибом. Возможность совместного применения следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если нельзя избежать совместного назначения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, дозу препарата Палболиб следует снизить до 75 мг один раз в сутки. Когда применение сильного ингибитора прекращено, следует повысить дозу препарата Палболиб (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора) до дозы, которую пациент принимал до начала терапии сильным ингибитором изофермента CYP3A (см. раздел 4.5).

При совместном назначении индукторов изофермента CYP3A может ослабевать воздействие палбоциклиба и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать совместного применения палбоциклиба и сильных индукторов изофермента CYP3A4. При совместном применении

палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.5).

Репродуктивная функция

Женщины, способные к деторождению, которые получают этот препарат или их партнеры мужского пола должны использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Препараты, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба

Ингибиторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что совместный прием многократных доз 200 мг итраконазола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводили к увеличению площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC_{inf}) и пиковой концентрации (C_{max}) палбоциклиба приблизительно на 87 % и 34 %, соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии.

Следует избегать совместного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A, включая, помимо прочих: ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок.

Препараты, которые могут снижать концентрации палбоциклиба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что совместный прием многократных доз 600 мг рифампицина (мощный индуктор CYP3A) с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 85% и 70%, соответственно, по сравнению с разовой дозой

палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Данные исследования взаимодействия, проведенные на здоровых добровольцах, показывают, что многократный прием 400 мг модафинила (умеренного ингибитора CYP3A) одновременно с однократным приемом 125 мг палбоциклиба снижает AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 32 % и 11 %, соответственно, по сравнению с однократным приемом 125 мг палбоциклиба.

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

Совместный прием умеренных индукторов CYP3A (модафинил) может снизить содержание палбоциклиба в плазме крови у здоровых добровольцев. Умеренные индукторы CYP3A (например, бозентан, эфавиренц, этравирин, модафинил и нафциллин) можно применять одновременно с палбоциклибом только когда этого невозможно избежать. Коррекции дозы не требуется.

Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока

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

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

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

Влияние препарата Палболиб на другие лекарственные препараты

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесного состояния у человека обладает слабым ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A, зависящим от времени. В исследовании межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев совместный прием мидазолама с многократными дозами палбоциклиба

приводил к повышению значений AUC_{inf} и C_{max} мидазолама на 61 % и 37 %, соответственно, по сравнению с приемом мидазолама в виде монотерапии.

Доза препаратов с узким терапевтическим индексом (например, алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) должна быть уменьшена, поскольку препарат Палболиб может повышать их воздействие.

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

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

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

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

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

Исследования белков-переносчиков *in vitro*

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины детородного возраста, принимающие этот препарат, или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и, по меньшей мере, в течение 21 дня и 97 дней после ее завершения у женщин и мужчин, соответственно.

Беременность

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения палбоциклиба у беременных женщин не проводилось. Учитывая данные, полученные на животных и механизм действия палбоциклиба, препарат может оказывать негативное воздействие на плод при применении у беременных женщин. Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.

Лактация

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку молока, выявлению присутствия препарата в грудном молоке или его воздействия на вскармливаемых грудным молоком детей у человека не проводились.

Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные реакции, отмеченные в исследованиях

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции ^а		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ^б Лейкопения ^а Тромбоцитопения ^г Анемия ^д	Фебрильная нейтропения	
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения Увеличенное слезотечение Сухость глаз	
Нарушения метаболизма и питания	Пониженный аппетит		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Дисгевзия	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов		Венозная тромбоэмболия ^{*, и}	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		ИЗЛ/пневмонит ^{*, 3} Носовое кровотечение	
Желудочно-кишечные нарушения	Стоматит ^с Тошнота Диарея Рвота Запор		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ^ж Алопеция	Сухость кожных покровов Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии [*]	Кожная красная волчанка [*]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость Общая слабость Гипертермия		
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение АЛТ Увеличение АСТ	

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

* Нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

Обобщенные термины:

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

^б Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов.

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

^г Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина,

снижение гематокрита.

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

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

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

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

и Термин «венозная тромбоэмболия» включает следующие ПТ: легочная эмболия, эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия периферических вен, тромбоз.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» для данного 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

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

Уполномоченная организация: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Алматы, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Киргизия

Уполномоченная организация: Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Республики Киргизия

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-78

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://pharm.kg>.

Республика Армения

Уполномоченная организация: АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82/08 96/47 32/20 91

Факс: +374 (10) 23 21 18/29 42

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05,
+374 (96) 22 05 05.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://pharm.am>.

4.9. Передозировка

Антидот палбоциклиба неизвестен.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EF01

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

Ингибируя CDK4/6, палбоциклиб подавляет пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность препарата против люминальных типов рака молочной железы, в частности против ER-положительного (положительного по рецептору эстрогена) рака молочной железы.

Анализ механизма действия выявил, что сочетание палбоциклиба и антиэстрогенных средств усиливает реактивацию белка ретинобластомы (Rb) посредством ингибирования фосфорилирования Rb, что приводит к подавлению передачи сигналов E2F и задержке пролиферации. Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается 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 летрозолла дополнительно усиливает ингибирование фосфорилирования Rb, дальнейшую передачу сигналов и дозозависимый рост опухоли. Это подтверждает участие задержки пролиферации, связанной со старением клетки, в качестве одного из механизмов, обеспечивающих противоопухолевую

эффективность комбинированного действия палбоциклиба и антагониста ER на моделях ER-положительного рака молочной железы.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Эффективность терапии палбоциклибом в комбинации с фулвестрантом 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 местнораспространенным или метастатическим 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.

Рак молочной железы у пациентов мужского пола

Продолжительность лечения, основанная на данных о применении препарата у 47 пациентов мужского пола и анализе лабораторных карт 12 пациентов, получавших палбоциклиб, подтверждает преимущества применения палбоциклиба в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом для лечения пациентов мужского пола с распространенным раком молочной железы положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-).

Данные, полученные в пострегистрационном периоде, указывают на то, что профиль безопасности палбоциклиба у мужчин соответствует таковому у женщин.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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

Влияние пищи

При приеме натошак приблизительно в 13 % популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе популяции, но не изменял экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натошак, 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 %).

Биотрансформация

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 сульфонирование, 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 значение перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63,08 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часам. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после однократного перорального приема меченного [^{14}C] палбоциклиба, медиана общей введенной радиоактивной дозы, составлявшая 91,6 %, была выведена за 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % дозы), и 17,5 % - почками. Большая часть препарата выводилась в виде метаболитов. Выведение палбоциклиба в неизмененном виде через кишечник и почками составляло 2,3 % и 6,9 % от принятой 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.

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 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 Чайлда-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 $\leq$ верхней границы нормы (ВГН))

и аспаратаминотрансфераза (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.

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 ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 90 \text{ мл/мин}$), умеренной ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$) и тяжелой степени ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$), соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией почек ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$). 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.

Электрофизиология сердца

Влияние палбоциклиба на интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc), определяли с помощью согласованных по времени электрокардиограмм (ЭКГ). Проводилась оценка изменений от исходного уровня и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с распространенным раком молочной железы. Палбоциклиб в рекомендованной дозе 125 мг один раз в сутки (схема 3/1) не продлевал интервал QTc на клинически значимые величины).

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

лактозы моногидрат

натрия крахмалгликолят (тип А)

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

желатин

краситель железа оксид красный (E172)

краситель железа оксид желтый (E172)

титана диоксид (E171)

вода очищенная

Крышечка капсулы

желатин

краситель железа оксид красный (E172)

краситель железа оксид желтый (E172)

титана диоксид (E171)

вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 капсуле во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой крышкой с целлюлозным вкладышем. Крышка снабжена устройством для защиты от вскрытия флакона детьми. Горлышко флакона запечатано защитным диском из многослойного материала (полиэтилен/фольга алюминиевая).

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 7 капсул в блистер из поливинилхлорида/политрифторхлорэтилена и алюминиевой фольги.

3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Тел: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Адрес электронной почты: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», 140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Тел: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Адрес электронной почты: info@jodas.ru

Республика Беларусь

ЗАО «ДживаФарм», 220024, г. Минск, ул. Бабушкина, д. 13, к. 313

Тел: (+375 33) 917 49 05

Адрес электронной почты: djivapharm@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia», 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70

Тел: +7 (702) 822 50 01

Адрес электронной почты: Primeasiallckz@gmail.com

Республика Киргизия

ОсОО «Медсервис.KG», 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Тел: +996 312 36 90 39

Адрес электронной почты: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг», г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Тел: +3749 566 36 68

Адрес электронной почты: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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