

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Палбоциклиб, 75 мг, капсулы.

Палбоциклиб, 100 мг, капсулы.

Палбоциклиб, 125 мг, капсулы.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палбоциклиб.

Палбоциклиб, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба.

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

Палбоциклиб, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба.

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

Палбоциклиб, 125 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Палбоциклиб, 75 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 2, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы желтого цвета, непрозрачные.

Палбоциклиб, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы желтого цвета, непрозрачные.

Палбоциклиб, 125 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы желтого цвета, непрозрачные.

Содержимое капсул - смесь порошка и гранул от почти белого до желтого или желтого с оранжевым оттенком цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки, разрушимые при надавливании стеклянной палочкой.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Палбоциклиб 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
- фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии (см. раздел 5.1).

У женщин в период пер- или перименопаузы и мужчин эндокринную терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ).

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Палбоциклиб 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).

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения или до развития непереносимой токсичности.

Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата (общей характеристике лекарственного препарата). У женщин в период пре- и перименопаузы и мужчин назначение комбинации палбоциклиба и ингибитора ароматазы всегда необходимо сочетать с применением агониста ЛГРГ (см. раздел 4.4).

Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в рекомендуемой дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15, 29 день и далее 1 раз в месяц. Для получения более детальной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата фулвестранта (общую характеристику лекарственного препарата). Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Палбоциклиб и фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой.

Следует принимать препарат Палбоциклиб примерно в одно и то же время каждый день. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата в тот же день, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

#### *Коррекция дозы*

Коррекция дозы препарата Палбоциклиб 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. Рекомендации по коррекции дозы препарата Палбоциклиб в случае развития нежелательных реакций**

| Уровень дозы         | 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.

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови необходимо перед началом терапии препаратом Палбоциклиб 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.

Назначение препарата Палбоциклиб рекомендуется при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1000/\text{мм}^3$  и числе тромбоцитов  $\geq 50000/\text{мм}^3$ .

**Таблица 2. Коррекция дозы и применение препарата Палбоциклиб при развитии гематологической токсичности<sup>а</sup>**

| Степень тяжести по<br>СТСАЕ                                                                                       | Коррекция дозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-я или 2-я степень                                                                                               | Коррекция дозы препарата не требуется.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3 степень <sup>а</sup>                                                                                            | <p><u>1-й день цикла:</u><br/>следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести <math>\leq 2</math> и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до <math>\leq 2</math>, начать следующий цикл в прежней дозе.</p> <p><u>15-й день первых двух циклов:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если на 15 день степень тяжести - 3, продолжайте прием препарата Палбоциклиб в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день.</li> <li>Если на 22 день степень тяжести - 4, см. раздел «4-я степень» ниже</li> </ul> <p>Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторных повышении степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии.</p> |
| 3-я степень АЧН <sup>б</sup> ( $500 - < 1000 \text{ мм}^3$ ) + лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$ и/или инфекция | <p>В любое время:<br/>Необходимо отменить препарат Палбоциклиб до разрешения симптоматики до уровня <math>\leq 2</math>.<br/>Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4-я степень <sup>а</sup>                                                                                          | <p>В любое время:<br/>Необходимо отменить препарат Палбоциклиб до разрешения симптоматики до уровня <math>\leq 2</math>.<br/>Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0

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

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

<sup>б</sup> АЧН: 1 степень: АЧН -  $< \text{НГН} - 1500/\text{мм}^3$ ; 2 степень: АЧН -  $1000 - < 1500/\text{мм}^3$ ; 3 степень:

АЧН - 500 - < 1000 мм<sup>3</sup>; 4 степень: АЧН - < 500/мм<sup>3</sup>. (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**Таблица 3. Коррекция дозы и применение препарата Палбоциклиб при развитии негематологической токсичности**

| Степень тяжести по СТСАЕ                                                                                          | Коррекция дозы                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-я или 2-я степень                                                                                               | Коррекция дозы препарата не требуется.                                                                                                                                                                         |
| Негематологические токсические явления $\geq$ 3-й степени (если они сохраняются, несмотря на проведенное лечение) | Прекратить прием препарата до улучшения состояния до:<br>$\leq$ 1-й степени;<br>$\leq$ 2-й степени (если явления не представляют риска для безопасности пациента).<br>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).

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

#### 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 Палбоциклиб 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. разделы 4.4 и 5.2).

##### *Нарушение функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК)  $\geq$  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 препарата Палбоциклиб у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. Данные отсутствуют.

## Способ применения

Препарат Палбоциклиб следует принимать внутрь вместе с пищей, желательно во время полноценного приема пищи, чтобы обеспечить соответствующий уровень экспозиции палбоциклиба (см. раздел 5.2). Палбоциклиб не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5.).

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.
- Применение препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (см. раздел 4.5).

## **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

### Женщины в пре- или перименопаузе

При назначении препарата Палбоциклиб 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 (см. раздел 5.1.).

### Гематологические нарушения

Для пациентов, у которых развивается нейтропения 3-й или 4-й степени, рекомендуется временное прекращение приема препарата, снижение дозы препарата или отсрочка в начале цикла терапии. Необходимо проведение соответствующего мониторинга (см. разделы 4.2 и 4.8).

### Интерстициальные заболевания легких/пневмонит

Тяжелые, угрожающие жизни или летальные случаи ИЗЛ и/или пневмонита могут

возникнуть у пациентов, получающих лечение препаратом Палбоциклиб в комбинации с эндокринной терапией.

В клинических исследованиях (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) у 1,4 % пациентов, получавших лечение палбоциклибом, были отмечены случаи ИЗЛ/пневмонита любой степени тяжести, у 0,1 % пациентов 3-й степени тяжести. Случаи 4-й степени тяжести или летальные 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 Палбоциклиб и оценить состояние. Следует полностью отменить препарат Палбоциклиб у пациентов с тяжелым ИЗЛ или пневмонитом тяжелой степени (см. раздел 4.2).

#### Инфекции

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

В рандомизированных клинических исследованиях сообщалось о более высокой частоте инфекций у пациентов, получавших палбоциклиб, по сравнению с пациентами, получавшими лечение в соответствующей группе сравнения. Инфекции 3-й и 4-й степени тяжести были зарегистрированы у 5,6% и 0,9 % пациентов, принимавших палбоциклиб в любой комбинации, соответственно (см. раздел 4.8).

Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет признаков и симптомов инфекции и проведения соответствующей лекарственной терапии (см. раздел 4.2).

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 Палбоциклиб 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 Палбоциклиб следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и 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 Палбоциклиб следует снизить до 75 мг один раз в сутки. Когда применение сильного ингибитора прекращено, следует повысить дозу препарата Палбоциклиб (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 экспозиция 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 с сохраненным репродуктивным потенциалом, которые получают препарат Палбоциклиб или их партнеры мужского пола должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

#### Вспомогательные вещества

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

Препарат Палбоциклиб содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

### **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 слабый, зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A.

#### Препараты, которые могут влиять на фармакокинетику палбоциклиба

##### *Ингибиторы изофермента CYP3A*

Совместный прием многократных доз 200 мг итраконазола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводили к увеличению системной экспозиции ( $AUC_{inf}$ ) и максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) палбоциклиба на 87 % и 34 %, соответственно, по сравнению с разовой дозой одного палбоциклиба 125 мг.

Следует избегать совместного приема сильных ингибиторов изофермента CYP3A, включая, помимо прочих: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок (см. разделы 4.2 и 4.4).

При применении слабых и умеренных ингибиторов CYP3A коррекция дозы не требуется.

##### *Индукторы изофермента CYP3A*

Совместный прием многократных доз 600 мг рифампицина 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 одного палбоциклиба 125 мг.

Следует избегать совместного приема палбоциклиба с сильными индукторами изофермента CYP3A, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фенитоин, рифампицин и препараты на основе Зверобоя продырявленного (см. раздел 4.3 и 4.4).

Совместный прием многократных доз 400 мг модафинила (умеренного индуктора изофермента CYP3A) с разовой дозой палбоциклиба 125 мг снижает  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  палбоциклиба на 32 % и 11 %, соответственно, по сравнению с разовой дозой одного палбоциклиба 125 мг. При применении умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

#### Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока

Совместный прием многократных доз ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг после приема пищи (прием пищи умеренной жирности) снижал  $C_{max}$  палбоциклиба на 41 %, и ограниченно влиял на  $AUC_{inf}$  (снижение на 13%) по сравнению с приемом разовой дозы одного палбоциклиба 125 мг.

Совместный прием многократных доз ИПП рабепразола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг натошак снижал  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  палбоциклиба на 62 % и 80 %, соответственно. Следовательно, препарат Палбоциклиб следует принимать во время еды, предпочтительно во время полноценного приема пищи (см. раздел 4.2 и 5.2).

Принимая во внимание менее выраженное влияние антагонистов  $H_2$ -рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, предполагается отсутствие клинически значимого влияния антагонистов  $H_2$ -рецепторов или местных антацидов на экспозицию палбоциклиба при приеме его с пищей.

#### Влияние препарата Палбоциклиб на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесного состояния обладает слабым, зависимым от времени, ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A. 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 одного мидазолама.

Доза препаратов субстратов изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом (например, алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) должна быть уменьшена при совместном применении с препаратом Палбоциклиб, поскольку палбоциклиб может повышать их воздействие.

*Летрозол:* данные в отношении межлекарственного взаимодействия, полученные в ходе клинических исследований у пациентов с раком молочной железы, показали, 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.

*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 одного палбоциклиба, степени экспозиции палбоциклиба были сопоставимы.

*Оральные контрацептивы:* исследования межлекарственных взаимодействий между палбоциклибом и оральными контрацептивами не проводились (см. раздел 4.6).

#### Исследования белков-переносчиков *in vitro*

На основании данных исследований *in vitro* предполагается, что палбоциклиб ингибирует транспорт, опосредованный кишечным Р-гликопротеином (Р-gp) и белком резистентности рака молочной железы (BCRP). Поэтому совместный прием палбоциклиба с препаратами, являющимися субстратами Р-gp (например, дигоксин, дабигатран, колхицин) или BCRP (например, правастатин, розувастатин, флувастатин, сульфасалазин), может усилить их терапевтический эффект и нежелательные реакции. По данным исследований *in vitro*, палбоциклиб может ингибировать захват переносчика органических катионов (ОСТ)<sup>1</sup> и затем может увеличивать воздействие лекарственных средств, являющихся субстратами этого переносчика (например, метформина).

**Статины:** совместное применение палбоциклиба и статинов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4 и/или BCRP, может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза в связи с повышением концентрации статинов в плазме крови. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, включая случаи с летальным исходом, после совместного применения палбоциклиба с симвастатином или аторвастатином.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, принимающие этот препарат, или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции (например, контрацепцию двумя барьерными методами) во время лечения препаратом, и как минимум в течение 3 недель или 14 недель после завершения терапии для женщин и мужчин соответственно (см. раздел 4.5).

##### Беременность

Данные по применению палбоциклиба у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Данные, полученные на животных, выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

##### Лактация

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку грудного молока, присутствие препарата в грудном молоке или его воздействие на детей на грудном вскармливании у человека или животных не проводились.

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

### Фертильность

Влияния на менструальный цикл (у самок крыс) или спаривание и фертильность (у самцов или самок) в доклинических исследованиях не наблюдалось. Клинические данные о влиянии на репродуктивную функцию у людей отсутствуют. На основании результатов изучения мужской репродуктивной системы (дегенерация семенных канальцев в семенниках, эпидидимальная гипоспермия, снижение подвижности сперматозоидов и плотности спермы и уменьшение секрета предстательной железы) в доклинических исследованиях установлено, что терапия палбоциклибом может нарушать фертильность у мужчин (см. раздел 5.3). Мужчинам перед началом лечения палбоциклибом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

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

Препарат Палбоциклиб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, препарат Палбоциклиб может вызывать повышенную утомляемость, в связи с этим пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

## **4.8. Нежелательные реакции**

### Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности палбоциклиба основан на объединенных данных 872 пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с эндокринной терапией (N = 527 в комбинации с летрозолом и N = 345 в комбинации с фулвестрантом) в рандомизированных клинических исследованиях HR-положительного HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы.

Наиболее частыми ( $\geq 20\%$ ) нежелательными лекарственными реакциями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в рандомизированных клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия,

стоматит, диарея, алопеция и тромбоцитопения. Наиболее частыми ( $\geq 2$  %) нежелательными реакциями  $\geq 3$  степени тяжести на фоне терапии палбоциклибом были нейтропения, лейкопения, инфекции, анемия, увеличение аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышенная утомляемость и увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ).

В рандомизированных клинических исследованиях снижение или коррекция дозы препарата вследствие развития нежелательных реакций любой степени тяжести потребовалось 38,4 % пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации.

Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 5,2% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации в рандомизированных клинических исследованиях.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 представлены нежелательные реакции на основании объединенных данных, полученных в 3 рандомизированных клинических исследованиях. Медиана продолжительности лечения палбоциклибом согласно объединенным данным на момент проведения финального анализа общей выживаемости (ОВ) составила 14,8 месяца.

В таблице 5 представлены отклонения лабораторных показателей от нормы на основании объединенных данных, полученных в 3 рандомизированных клинических исследованиях. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам и частоте. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени серьезности. Предпочтительные термины (ПТ) перечислены с использованием словаря MedDRA, 17.1.

**Таблица 4. Нежелательные реакции на основании объединенных данных, полученных в 3 рандомизированных клинических исследованиях (N=872), а также на основании опыта применения после регистрации препарата**

| Системно-органный класс<br>Частота<br>Предпочтительный<br>термин (ПТ) | Все степени<br>тяжести n (%) | 3-я степень<br>тяжести n (%) | 4-я степень<br>тяжести n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Инфекционные и паразитарные заболевания<br>Очень часто                | 516 (59,2)                   | 49 (5,6)                     | 8 (0,9)                      |

|                                                                                                  |            |            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|
| Инфекции <sup>а</sup>                                                                            |            |            |           |
| Нарушения со стороны<br>крови и лимфатической<br>системы<br>Очень часто                          |            |            |           |
| Нейтропения <sup>б</sup>                                                                         | 716 (82,1) | 500 (57,3) | 97 (11,1) |
| Лейкопения <sup>в</sup>                                                                          | 424 (48,6) | 254 (29,1) | 7 (0,8)   |
| Анемия <sup>г</sup>                                                                              | 258 (29,6) | 45 (5,2)   | 2 (0,2)   |
| Тромбоцитопения <sup>д</sup>                                                                     | 194 (22,2) | 16 (1,8)   | 4 (0,5)   |
| Часто                                                                                            |            |            |           |
| Фебрильная нейтропения                                                                           | 12 (1,4)   | 10 (1,1)   | 2 (0,2)   |
| Нарушения со стороны<br>обмена веществ и<br>питания<br>Очень часто                               |            |            |           |
| Пониженный<br>аппетит                                                                            | 152 (17,4) | 8 (0,9)    | 0 (0,0)   |
| Нарушения со стороны<br>нервной системы<br>Часто                                                 |            |            |           |
| Дисгевзия                                                                                        | 79 (9,1)   | 0 (0,0)    | 0 (0,0)   |
| Нарушения со стороны<br>органа зрения<br>Часто                                                   |            |            |           |
| Нечеткость зрения                                                                                | 48 (5,5)   | 1 (0,1)    | 0 (0,0)   |
| Увеличенное<br>слезотечение                                                                      | 59 (6,8)   | 0 (0,0)    | 0 (0,0)   |
| Сухость глаз                                                                                     | 36 (4,1)   | 0 (0,0)    | 0 (0,0)   |
| Нарушения со стороны<br>сосудов<br>Часто                                                         |            |            |           |
| Венозная тромбоэмболия <sup>и</sup>                                                              | 28 (3,2)   | 11 (1,3)   | 7 (0,8)   |
| Нарушения со стороны<br>дыхательной системы,<br>органов грудной клетки и<br>средостения<br>Часто |            |            |           |
| Носовое кровотечение                                                                             | 77 (8,8)   | 0 (0,0)    | 0 (0,0)   |
| ИЗЛ/пневмонит <sup>з</sup>                                                                       | 12 (1,4)   | 1 (0,1)    | 0 (0,0)   |
| Нарушения со стороны<br>желудочно-кишечного<br>тракта<br>Очень часто                             |            |            |           |
| Стоматит <sup>е</sup>                                                                            | 264 (30,3) | 8 (0,9)    | 0 (0,0)   |
| Тошнота                                                                                          | 314 (36,0) | 5 (0,6)    | 0 (0,0)   |
| Диарея                                                                                           | 238 (27,3) | 9 (1,0)    | 0 (0,0)   |
| Рвота                                                                                            | 165 (18,9) | 6 (0,7)    | 0 (0,0)   |
| Нарушения со стороны<br>кожи и подкожных<br>тканей<br>Очень часто                                |            |            |           |

|                                                   |            |          |         |
|---------------------------------------------------|------------|----------|---------|
| Сыпь <sup>ж</sup>                                 | 158 (18,1) | 7 (0,8)  | 0 (0,0) |
| Алопеция                                          | 234 (26,8) | N/A      | N/A     |
| Сухость кожных покровов                           | 93 (10,7)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| <i>Часто</i>                                      |            |          |         |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии      | 16 (1,8)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| <i>Нечасто</i>                                    |            |          |         |
| Кожная красная волчанка                           | 1 (0,1)    | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| Мультиформная эритема                             | 1 (0,1)    | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> |            |          |         |
| <i>Очень часто</i>                                |            |          |         |
| Повышенная утомляемость                           | 362 (41,5) | 23 (2,6) | 2 (0,2) |
| Общая слабость                                    | 118 (13,5) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| Гипертермия                                       | 115 (13,2) | 1 (0,1)  | 0 (0,0) |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>     |            |          |         |
| <i>Очень часто</i>                                |            |          |         |
| Увеличение АЛТ                                    | 92 (10,6)  | 18 (2,1) | 1 (0,1) |
| Увеличение АСТ                                    | 99 (11,4)  | 25 (2,9) | 0 (0,0) |
| <i>Часто</i>                                      |            |          |         |
| Повышение креатинина в плазме крови               | 57 (6,5)   | 3 (0,3)  | 2 (0,2) |

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких

Обобщенные термины:

<sup>а</sup> Термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью системно-органный класса «Инфекции и инвазии».

<sup>б</sup> Термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов.

<sup>в</sup> Термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови.

<sup>г</sup> Термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита.

<sup>д</sup> Термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов.

<sup>е</sup> 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, токсикодермия.

з Термин «ИЗЛ/пневмонит» включает любые зарегистрированные термины, которые являются частью стандартизированного запроса MedDRA

Интерстициальное заболевание легких (ограниченный запрос).

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

**Таблица 5. Отклонения результатов лабораторных исследований от нормы на основании объединенного набора данных, полученных в 3 рандомизированных клинических исследованиях (N = 872)**

|                                              | Палбоциклиб + летрозол или фулвестрант |                       |                       | Группа сравнения*     |                       |                       |
|----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Отклонения лабораторных показателей от нормы | Все степени тяжести %                  | 3-я степень тяжести % | 4-я степень тяжести % | Все степени тяжести % | 3-я степень тяжести % | 4-я степень тяжести % |
| Снижение количества лейкоцитов               | 97,4                                   | 41,8                  | 1,0                   | 26,2                  | 0,2                   | 0,2                   |
| Снижение количества нейтрофилов              | 95,6                                   | 57,5                  | 11,7                  | 17,0                  | 0,9                   | 0,6                   |
| Повышение креатинина в плазме крови          | 95,5                                   | 1,6                   | 0,3                   | 86,8                  | 0,0                   | 0,0                   |
| Анемия                                       | 80,1                                   | 5,6                   | НП                    | 42,1                  | 2,3                   | НП                    |
| Снижение количества тромбоцитов              | 65,2                                   | 1,8                   | 0,5                   | 13,2                  | 0,2                   | 0,0                   |
| Увеличение АСТ                               | 55,5                                   | 3,9                   | 0,0                   | 43,3                  | 2,1                   | 0,0                   |
| Увеличение АЛТ                               | 46,1                                   | 2,5                   | 0,1                   | 33,2                  | 0,4                   | 0,0                   |

АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; N — количество пациентов; НП — не применимо.

Примечание: результаты лабораторных анализов оцениваются согласно степеням тяжести по NCI CTCAE версия 4.0.

\* Летрозол или фулвестрант.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

В целом, развитие нейтропении любой степени тяжести было отмечено у 716 (82,1 %) пациентов, получавших палбоциклиб, независимо от комбинации, при этом нейтропения 3-

й степени тяжести наблюдалась у 500 (57,3 %) пациентов, а нейтропения 4-й степени тяжести - у 97 (11,1 %) пациентов (см. таблицу 4).

Медиана времени до первого эпизода нейтропении любой степени тяжести составляла 15 дней (12–700 дней), а медиана времени до первого эпизода нейтропении  $\geq 3$  степени тяжести составляла 7 дней в 3 рандомизированных клинических исследованиях. Развитие фебрильной нейтропении отмечалось у 0,9 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом, и у 1,7 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом. В рамках всей клинической программы исследований о развитии фебрильной нейтропении сообщалось примерно у 2 % пациентов, получавших палбоциклиб.

#### 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

## **4.9. Передозировка**

В случае передозировки палбоциклиба могут возникнуть симптомы как желудочно-кишечной токсичности (например, тошнота, рвота) так и гематологической токсичности (например, нейтропения). Медицинская помощь при передозировке палбоциклибом 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, блокируя переход 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.

В исследуемых клеточных линиях потеря белка ретинобластомы (Rb) ассоциировалась с потерей активности палбоциклиба. Однако в дополнительном исследовании на свежих образцах опухоли никакой связи между экспрессией RB1 и ответом опухоли не наблюдалось. Аналогичным образом не наблюдалось никакой связи при изучении ответа на палбоциклиб в моделях *in vivo* с полученными у пациентов ксенотрансплантатами (модели PDX). Доступные клинические данные представлены в разделе, касающемся клинической эффективности и безопасности (см. раздел 5.1).

### Электрофизиология сердца

Влияние палбоциклиба на интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc), оценивали с помощью связанных по времени серии электрокардиограмм (ЭКГ) для оценки изменения от исходного уровня и соответствующих данных по фармакокинетике у 77 пациентов с распространенным раком молочной железы. Палбоциклиб в рекомендованной дозе 125 мг в сутки не вызывал клинически значимого удлинения интервала QTc (график 3/1).

### Клиническая эффективность и безопасность

*Рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы PALOMA-2: палбоциклиб в комбинации с летрозолом*

Эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом по сравнению с летрозолом в комбинации с плацебо была оценена в международном мультицентровом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах, которое проводилось с у женщин с положительным по эстрогеновым рецепторам (ER+) и

отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенным раком молочной железы, не подходящим для хирургического лечения или лучевой терапии, или с метастатическим раком молочной железы, которые не получали предшествующую системную терапию по поводу метастатической болезни.

666 женщин в менопаузе были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группу палбоциклиба с летрозолом или в группу плацебо с летрозолом с учетом критериев стратификации по локализации метастазов (висцеральные по сравнению с невисцеральными), интервалу времени без признаков заболевания от окончания (нео)адювантной терапии до развития рецидива заболевания (de novo по сравнению с  $\leq 12$  месяцев по сравнению с  $> 12$  месяцев) и по типу предыдущей (нео)адювантной противоопухолевой терапии (с предшествующей гормональной терапией по сравнению без нее). Пациентки с висцеральным кризом и риском развития жизнеугрожающих осложнений (включая пациенток с образованием массивного неконтролируемого выпота (плеврального, перикардального, перитонеального), легочным лимфангитом и поражением более 50 % печени) не подходили для участия в этом исследовании. Пациентки получали назначенную терапию до прогрессирования заболевания, ухудшения симптомов заболевания, развития неприемлемой токсичности, летального исхода или отзыва согласия, в зависимости от того, что происходило первым. Переход между группами терапии не разрешался.

Пациентки были хорошо сопоставимы по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами терапии палбоциклиба с летрозолом и плацебо с летрозолом. Медиана возраста пациенток, включенных в это исследование, составила 62 года (диапазон от 28 до 89 лет), 48,3 % пациенток получали химиотерапию, и 56,3 % получили эндокринную терапию в качестве (нео)адювантного лечения перед тем, как у них диагностировали распространенный рак молочной железы, а 37,2 % пациенток не получали системной терапии в рамках (нео)адювантного лечения. У большинства пациенток (97,4 %) на исходном уровне имелись отдаленные метастазы, 23,6 % пациенток имели только костные метастазы, 49,2 % - висцеральные метастазы. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по оценке исследователя в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — RECIST) версии 1.1. Вторичные конечные точки оценки эффективности включали частоту объективного ответа (ЧОО), частоту клинической эффективности (ЧКЭ), безопасность и изменение качества жизни (КЖ). На дату среза данных 26 февраля 2016 г. исследование достигло своей первичной цели по улучшению ВБП. Отношение рисков (ОР) составило 0,576 (95 % доверительный

интервал (ДИ): 0,46–0,72) в пользу комбинации палбоциклиба с летрозолом и значением  $p < 0,000001$ . Обновленный анализ первичных и вторичных конечных точек был проведен после дополнительных 15 месяцев наблюдения (дата среза данных: 31 мая 2017 г.). Было зарегистрировано 405 событий ВБП: 245 событий (55,2 %) в группе палбоциклиба с летрозолом и 160 – (72,1 %) в группе сравнения.

В таблице 6 представлены результаты эффективности на основании первичного и обновленного анализов данных из исследования PALOMA-2 по оценке исследователя и по независимой оценке.

**Таблица 6. PALOMA-2 (выборка «пациенты с назначенным лечением») – результаты эффективности на основании данных, полученных на даты первичного и обновленного среза данных**

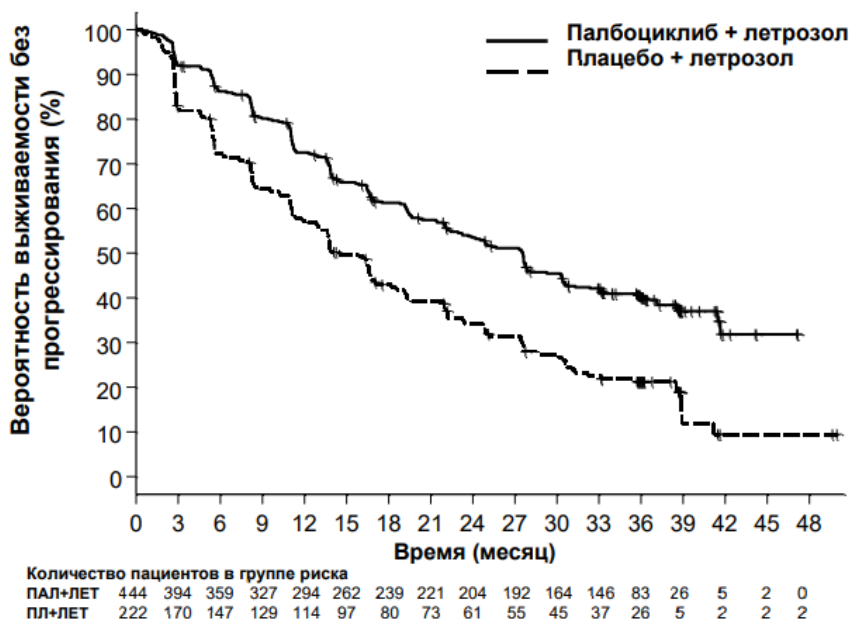
|                                                                      | Первичный анализ (дата среза данных 26 февраля 2016 г.) |                                | Обновленный анализ (дата среза данных 31 мая 2017 г.) |                                |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                      | Палбоциклиб с летрозолом (N = 444)                      | Плацебо с летрозолом (N = 222) | Палбоциклиб с летрозолом (N = 444)                    | Плацебо с летрозолом (N = 222) |
| Выживаемость без прогрессирования заболевания (оценка исследователя) |                                                         |                                |                                                       |                                |
| Количество событий (%)                                               | 194 (43,7)                                              | 137 (61,7)                     | 245 (55,2)                                            | 160 (72,1)                     |
| Медиана ВБП (месяцы (95% ДИИ))                                       | 24,8 (22,1, НПО)                                        | 14,5 (12,9, 17,1)              | 27,6 (22,4, 30,3)                                     | 14,5 (12,3, 17,1)              |
| Отношение рисков ((95% ДИ) и значение p)                             | 0,576 (0,463; 0,718),<br>p < 0,000001                   |                                | 0,563 (0,461; 0,687),<br>p < 0,000001                 |                                |
| Выживаемость без прогрессирования заболевания (независимая оценка)   |                                                         |                                |                                                       |                                |
| Количество событий (%)                                               | 152 (34,2)                                              | 96 (43,2)                      | 193 (43,5)                                            | 118 (53,2)                     |
| Медиана ВБП (месяцы (95% ДИ))                                        | 30,5 (27,4, НО)                                         | 19,3 (16,4, 30,6)              | 35,7 (27,7, 38,9)                                     | 19,5 (16,6, 26,6)              |
| Отношение рисков (95% ДИ) и значение p (одностороннее)               | 0,653 (0,505; 0,844),<br>p = 0,000532                   |                                | 0,611 (0,485; 0,769)<br>p = 0,000012                  |                                |
| ЧОО* (% (95 % ДИ))                                                   | 46,4 (41,7; 51,2)                                       | 38,3 (31,9; 45,0)              | 47,5 (42,8; 52,3)                                     | 38,7 (32,3; 45,5)              |
| ЧОО* (пациенты с измеримыми очагами заболевания) (% (95% ДИ))        | 60,7 (55,2; 65,9)                                       | 49,1 (41,4; 56,9)              | 62,4 (57,0; 67,6)                                     | 49,7 (42,0; 57,4)              |
| ЧКЭ* (% (95% ДИ))                                                    | 85,8 (82,2; 88,9)                                       | 71,2 (64,7; 77,0)              | 85,6 (82,0; 88,7)                                     | 71,2 (64,7; 77,0)              |

N — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал; НО — невозможно оценить; ЧОО — частота объективного ответа; ЧКЭ — частота клинической эффективности; ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания.

\* Результаты оценки вторичных конечных точек основаны на подтвержденных и неподтвержденных ответах согласно критериям RECIST редакции 1.1.

Кривые Каплана — Мейера для ВБП, построенные на основании данных, полученных на дату обновленного среза данных 31 мая 2017 г., представлены на рисунке 1 ниже.

**Рисунок 1. Кривые Каплана — Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания (по оценке исследователя, выборка «пациенты с назначенным лечением») — исследование PALOMA-2 (31 мая 2017 г.)**



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

Была проведена серия запланированных подгрупповых анализов ВБП на основании прогностических факторов и исходных характеристик для изучения внутренней согласованности эффекта лечения. Уменьшение риска прогрессирования заболевания или смерти в пользу группы палбоциклиба с летрозолом наблюдалось во всех подгруппах пациентов в соответствии с критериями стратификации и исходными характеристиками в рамках первичного и обновленного анализов.

На основании данных, полученных на дату среза данных 31 мая 2017 г., снижение риска наблюдалось в следующих подгруппах: (1) пациенты с висцеральными метастазами (ОР 0,62 (95 % ДИ: 0,47; 0,81), медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) 19,3 месяца по сравнению с 12,3 месяца) или без висцеральных метастазов (ОР 0,50 (95 % ДИ: 0,37; 0,67), мВБП 35,9 месяца по сравнению с 17,0 месяцами), и (2) пациенты только с костными метастазами (ОР 0,41 (95% ДИ: 0,26; 0,63), мВБП 36,2 месяца по сравнению с

11,2 месяца) или не только с костными метастазами (ОР 0,62 (95 % ДИ: 0,50; 0,78), мВБП 24,2 месяца по сравнению с 14,5 месяца). Аналогичным образом наблюдалось уменьшение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе палбоциклиба с летрозолом у 512 пациентов, у которых опухоль была положительной по экспрессии белка Rb по данным иммуногистохимии (ИГХ) (ОР 0,543 (95 % ДИ: 0,433; 0,681), мВБП 27,4 месяца по сравнению с 13,7 месяца). Для 51 пациента с отрицательным результатом ИГХ на экспрессию белка Rb различие между группами не было статистически значимым (ОР 0,868 (95 % ДИ: 0,424; 1,777), мВБП 23,2 по сравнению с 18,5 месяца) для группы палбоциклиба с летрозолом по сравнению с группой плацебо с летрозолом, соответственно.

Дополнительные показатели эффективности (ЧОО и время до ответа [ВДО]) в подгруппах пациентов с висцеральными метастазами или без них на основании данных, полученных на дату обновленного среза данных 31 мая 2017 г., представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Результаты эффективности у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами в исследовании PALOMA-2 (выборка «пациенты с назначенным лечением»; дата среза данных 31 мая 2017 г.)**

|                                          | Висцеральные метастазы             |                                | Невисцеральные метастазы           |                                |
|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                          | Палбоциклиб с летрозолом (N = 214) | Плацебо с летрозолом (N = 110) | Палбоциклиб с летрозолом (N = 230) | Плацебо с летрозолом (N = 112) |
| ЧОО (95% ДИ)                             | 59,8<br>(52,9; 66,4)               | 46,4<br>(36,8; 56,1)           | 36,1<br>(29,9; 42,7)               | 31,3<br>(22,8; 40,7)           |
| Медиана ВДО [месяцы (диапазон значений)] | 5,4 (2,0; 30,4)                    | 5,3 (2,6; 27,9)                | 3,0 (2,1; 27,8)                    | 5,5 (2,6; 22,2)                |

N — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал; ЧОО — частота объективного ответа на основании подтвержденных и неподтвержденных ответов согласно критериям RECIST редакции 1.1; ВДО — время до ответа опухоли на лечение.

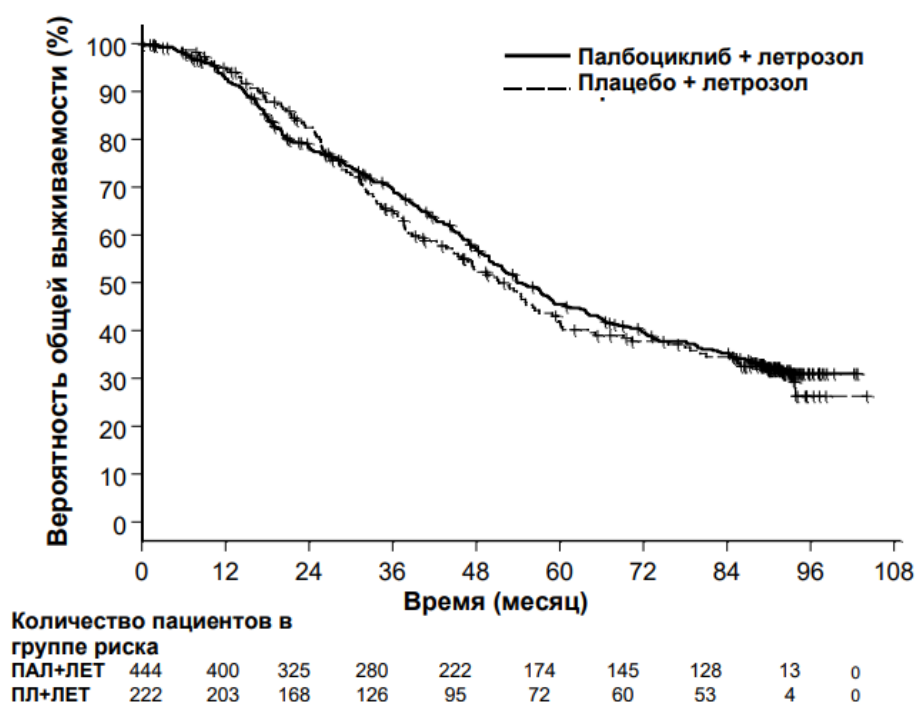
На момент проведения обновленного анализа медиана времени от рандомизации до получения второй последующей терапии составляла 38,8 месяца в группе палбоциклиба с летрозолом и 28,8 месяца в группе плацебо с летрозолом, ОР 0,73 (95 % ДИ: 0,58; 0,91). Результаты финального анализа ОВ в рамках исследования PALOMA-2 представлены в таблице 8. При медиане наблюдения (90 месяцев) финальные показатели ОВ не были статистически значимыми. Кривые Каплана — Мейера для ОВ представлены на рисунке 2.

Таблица 8. Исследование PALOMA-2 (выборка «пациенты с назначенным лечением») — результаты финального анализа ОВ

| Финальная общая выживаемость (ОВ) (дата среза данных: 15 ноября 2021г) |                                              |                                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                        | Палбоциклиб с летрозолом (N = 444)           | Плацебо с летрозолом (N = 222) |
| Количество событий (%)                                                 | 273 (61,5)                                   | 132 (59,5)                     |
| Количество пациентов, находящихся под наблюдением (%)                  | 112 (25,2)                                   | 43 (19,4)                      |
| Медиана ОВ (месяцы (95% ДИ))                                           | 53,9 (49,8; 60,8)                            | 51,2 (43,7; 58,9)              |
| Отношение рисков (95% ДИ) и значение $p^\dagger$                       | 0,956 (0,777; 1,177), $p = 0,6755^\dagger^*$ |                                |

ДИ — доверительный интервал. \*Статистически незначимо.  $^\dagger$  -Значение  $p$  (2-стороннее) по результатам проверки по логарифмическому критерию со стратификацией по локализации метастазов (с висцеральными и невисцеральными метастазами) на каждую группу рандомизации.

Рисунок 2. Кривые Каплана — Мейера для общей выживаемости (выборка «пациенты с назначенным лечением») — исследование PALOMA-2



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

Рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы PALOMA-3: палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом

Эффективность палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом по сравнению с фулвестрантом в комбинации с плацебо была оценена в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах, которое проводилось у женщин любого менопаузального статуса, с местнораспространенным раком молочной железы, положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), не подходящим для хирургического лечения или лучевой терапии, или метастатическим раком молочной железы, болезнь которых прогрессировала после предшествующей эндокринной терапии в рамках (нео)адювантного лечения или лечения метастатического заболевания.

521 женщина в пре-, пери- и постменопаузе, у которой болезнь прогрессировала в течение 12 месяцев с момента завершения адъювантной эндокринной терапии или 1 месяца с момента завершения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного заболевания, была рандомизирована в соотношении 2 : 1 в группу палбоциклиба с фулвестрантом или в группу плацебо с фулвестрантом с учетом критериев стратификации по документально подтвержденной чувствительности к предыдущей эндокринной терапии, статусу менопаузы на момент включения в исследование (пре-/ перименопауза по сравнению с постменопаузой) и наличию висцеральных метастазов. Женщины в пре- или перименопаузе получали агонист ЛГРГ гозерелин. Пациентки с висцеральным кризом и риском развития жизнеугрожающих осложнений (включая пациенток с образованием массивного неконтролируемого выпота (плеврального, перикардального, перитонеального), легочным лимфангитом и поражением более 50 % печени) не подходили для участия в этом исследовании. Пациентки получали назначенную терапию до прогрессирования заболевания, ухудшения симптомов заболевания, развития неприемлемой токсичности, летального исхода или отзыва согласия, в зависимости от того, что происходило первым. Переход между группами терапии не разрешался. Пациентки были хорошо сопоставимы по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами терапии палбоциклиба с фулвестрантом и плацебо с фулвестрантом. Медиана возраста пациенток, включенных в это исследование, составила 57 лет (диапазон от 29 до 88 лет). В каждой группе лечения большинство пациенток были европеоидной расы, находились в постменопаузе, и у них была документально подтвержденная чувствительность к предшествующей эндокринной терапии. Около 20 % пациенток находились в пре- или перименопаузе. Все пациенты ранее получали системную терапию, и большинство пациентов в каждой группе лечения получали предшествующую химиотерапию по поводу изначально диагностированного заболевания. У более чем

половины (62 %) показатель общего состояния по шкале ECOG был 0, у 60 % имелись висцеральные метастазы, и 60 % получили более 1 предшествующего режима эндокринной терапии в связи с изначально диагностированным заболеванием. Первичной конечной точкой в этом исследовании была ВБП по оценке исследователя в соответствии с критериями RECIST 1.1. Дополнительные анализы ВБП были проведены на основании независимой централизованной рентгенологической оценки. Вторичные конечные точки включали ЧОО, ЧКЭ, ОВ, безопасность и время до ухудшения (ВДУ) болевого синдрома. В этом исследовании была достигнута первичная конечная точка — увеличение ВБП по оценке исследователя при промежуточном анализе, проведенном при достижении 82 % запланированных событий ВБП. Результаты пересекались с предварительно определенной границей эффективности Хайбиттла — Пето ( $\alpha = 0,00135$ ), демонстрируя статистически значимое увеличение ВБП и клинически значимый эффект терапии. Более зрелые обновленные данные по эффективности представлены в таблице 9.

При медиане наблюдения 45 месяцев был проведен финальный анализ ОВ при достижении 310 событий (60 % рандомизированных пациентов). Различия 6,9 месяца между медианами ОВ в группе палбоциклиб плюс фулвестрант по сравнению с группой плацебо плюс фулвестрант; не достигло статистической значимости при заданном заранее значении  $p = 0,0235$  (1-сторонний). В группе плацебо плюс фулвестрант 15,5 % рандомизированных пациентов в качестве последующей терапии после прогрессирования заболевания получали палбоциклиб и другие ингибиторы CDK. Результаты ВБП по оценке исследователя и финальные данные ОВ в исследовании PALOMA-3 представлены в таблице 9. Соответствующие графики Каплана — Мейера показаны на рисунках 3 и 4 соответственно.

**Таблица 9. Результаты оценки эффективности — исследование PALOMA-3 (по оценке исследователя, выборка «пациенты с назначенным лечением»)**

|                                                | Обновленный анализ (дата среза базы данных 23 октября 2015 г) |                                        |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                | Палбоциклиб<br>фулвестрантом (N = 347)                        | Палбоциклиб<br>фулвестрантом (N = 174) |
| <b>Выживаемость без прогрессирования (ВБП)</b> |                                                               |                                        |
| Количество событий (%)                         | 200 (57,6)                                                    | 133 (76,4)                             |
| Медиана (месяцы (95% ДИ))                      | 11,2 (9,5; 12,9)                                              | 4,6 (3,5; 5,6)                         |
| Отношение рисков (95% ДИ) и значение p         | 0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$                          |                                        |
| <b>Вторичные конечные точки</b>                |                                                               |                                        |
| ЧОО (%) (95% ДИ))                              | 26,2 (21,7; 31,2)                                             | 13,8 (9,0; 19,8)                       |

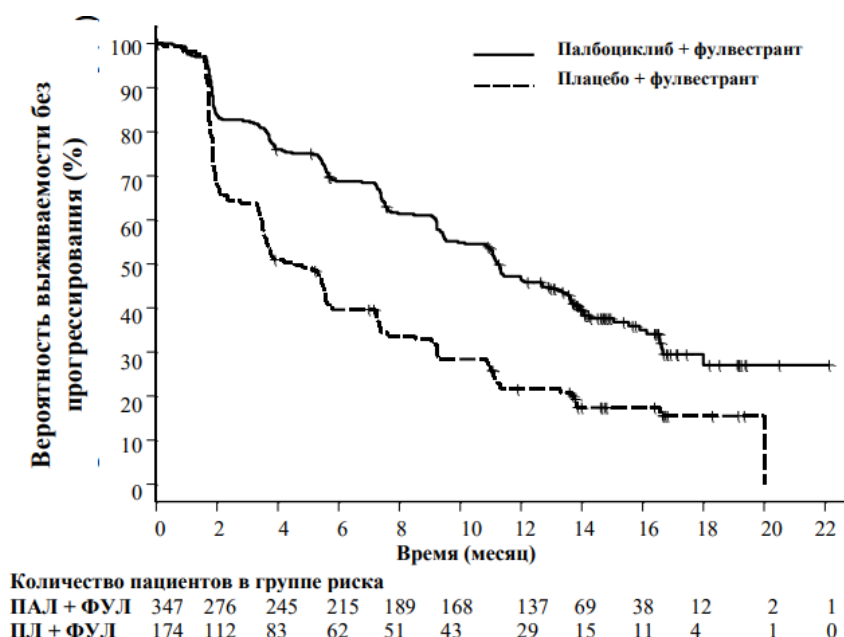
|                                                                               |                                              |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| ЧОО (пациенты с измеримыми очагами заболевания) (% (95% ДИ))                  | 33,7 (28,1; 39,7)                            | 17,4 (11,5; 24,8) |
| ЧКЭ (% (95% ДИ))                                                              | 68,0 (62,8; 72,9)                            | 39,7 (32,3; 47,3) |
| <b>Финальная общая выживаемость (ОВ) (дата среза данных 13 апреля 2018 г)</b> |                                              |                   |
| Количество событий (%)                                                        | 201 (57,9)                                   | 109 (62,6)        |
| Медиана (месяцы (ДИ 95%))                                                     | 34,9 (28,8; 40,0)                            | 28,0 (23,6; 34,6) |
| Отношение рисков (ДИ 95%) и значение $p^{\dagger}$                            | 0,814 (0,644; 1,029) $p = 0,0429^{\dagger*}$ |                   |

ЧКЭ — частота клинической эффективности; ДИ — доверительный интервал; N — количество пациентов; ЧОО — частота объективного ответа. Результаты для вторичных конечных точек основаны на подтвержденных и неподтвержденных ответах согласно RECIST 1.1.

\* Статистически незначимо.

$\dagger$  Значение  $p$  (1-стороннее) по результатам проверки по логарифмическому критерию со стратификацией по наличию висцеральных метастазов и чувствительности к предшествующей эндокринной терапии на каждую группу рандомизации.

**Рисунок 3. Кривые Каплана — Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания (по оценке исследователя, выборка «пациенты с назначенным лечением») — исследование PALOMA-3 (дата среза данных 23 октября 2015 г.)**

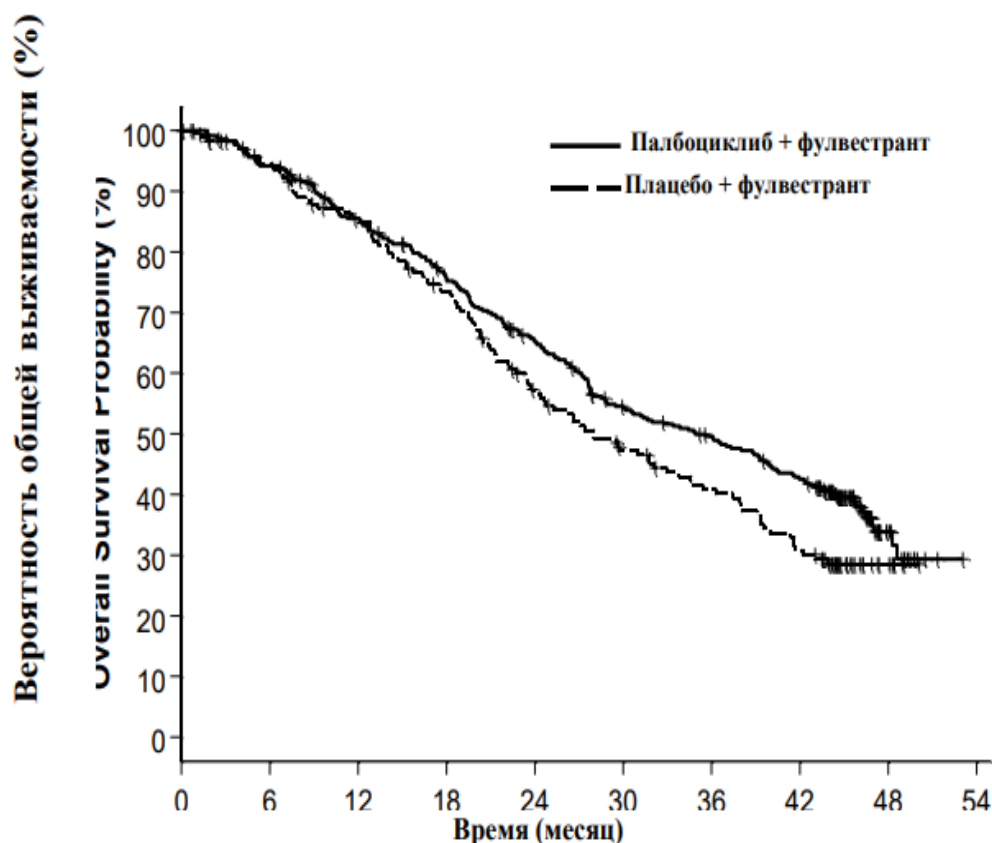


ФУЛ — фулвестрант; ПАЛ — палбоциклиб; ПЛ — плацебо.

Уменьшение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе палбоциклиба с фулвестрантом наблюдалось во всех подгруппах пациентов в соответствии с критериями стратификации и исходными характеристиками. Это снижение было подтверждено для женщин в пре-/ перименопаузе (ОР 0,46 (95% ДИ: 0,28; 0,75)) и постменопаузе (ОР 0,52 (95% ДИ: 0,40; 0,66)), у пациенток с висцеральными (ОР 0,50 (95% ДИ: 0,38; 0,65)) и

невисцеральными метастазами (ОР 0,48 (95% ДИ: 0,33; 0,71)). Преимущество наблюдалось независимо от числа линий предшествующей терапии по поводу метастатического заболевания: 0 (ОР 0,59 (95% ДИ: 0,37; 0,93)), 1 (ОР 0,46 (95% ДИ: 0,32; 0,64)), 2 (ОР 0,48 (95% ДИ: 0,30; 0,76)) или  $\geq 3$  линий (ОР 0,59 (95% ДИ: 0,28; 1,22)).

**Рисунок 4. Кривая Каплана — Мейера для общей выживаемости (выборка «пациенты с назначенным лечением») — исследование PALOMA-3 (дата среза данных 13 апреля 2018 г.)**



| Количество пациентов в группе риска |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| ПАЛ + ФУЛ                           | 347 | 321 | 286 | 247 | 209 | 165 | 148 | 126 | 17 | 0 |
| ПЛ + ФУЛ                            | 174 | 155 | 135 | 115 | 86  | 68  | 57  | 43  | 7  | 0 |

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

Дополнительные показатели эффективности (ЧОО и ВДО) в подгруппах пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Результаты эффективности у пациентов с висцеральными и невисцеральными метастазами в исследовании PALOMA-3 (выборка «пациенты с назначенным лечением»)**

|  | Висцеральные метастазы                |                                   | Невисцеральные метастазы              |                                  |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
|  | Палбоциклиб с фулвестрантом (N = 206) | Плацебо с фулвестрантом (N = 105) | Палбоциклиб с фулвестрантом (N = 141) | Плацебо с фулвестрантом (N = 69) |

|                                          |                      |                     |                     |                     |
|------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ЧОО (% (95% ДИ))                         | 35,0<br>(28,5; 41,9) | 13,3<br>(7,5; 21,4) | 13,5<br>(8,3; 20,2) | 14,5<br>(7,2; 25,0) |
| Медиана ВДО (месяцы (диапазон значений)) | 3,8<br>(3,5; 16,7)   | 5,4 (3,5; 16,7)     | 3,7 (1,9; 13,7)     | 3,6 (3,4; 3,7)      |

N — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал; ЧОО — частота объективного ответа, основанная на подтвержденных и неподтвержденных ответах согласно RECIST 1.1; ВДО — время до ответа.

Симптомы, сообщаемые пациентами, оценивали с помощью опросника по оценке качества жизни (QLQ)-С30 Европейской организации по исследованиям и лечению онкологических заболеваний (EORTC) и его модуля для рака молочной железы (EORTC QLQ-BR23). Всего 335 пациенток в группе палбоциклиба с фулвестрантом и 166 пациенток в группе только фулвестранта заполнили опросник на исходном уровне и как минимум на 1 последующем визите. Время до ухудшения было определено как время между исходным значением и первым появлением результата на  $\geq 10$  баллов выше исходного значения по шкале оценки боли. Добавление палбоциклиба к фулвестранту статистически значимо увеличило время до ухудшения болевого синдрома по сравнению с плацебо с фулвестрантом (медиана 8,0 месяцев по сравнению с 2,8 месяца; ОР 0,64 (95 % ДИ: 0,49; 0,85);  $p < 0,001$ ).

#### *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.

#### Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от требования предоставлять результаты исследований палбоциклиба во всех подгруппах пациентов детского возраста для лечения рака молочной железы (сведения о применении препарата у детей представлены в разделе 4.2).

## **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 препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом медиана коэффициента накопления составляет 2,4 (диапазон: от 1,5-4,2).

### Влияние пищи

При приеме натощак приблизительно в 13 % популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в этой малой группе популяции, но не изменял экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натощак, значения  $AUC_{\text{inf}}$  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 (см. раздел 4.2).

### Распределение

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85 %, вне зависимости от концентрации препарата. 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. В условиях *in vitro* накопление палбоциклиба в клетках печени человека происходило в основном за счет пассивной диффузии. Палбоциклиб не является субстратом полипептидных переносчиков органических анионов (OATP)1B1 или OATP1B3.

### Биотрансформация

Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивной биотрансформации в печени. После приема внутрь разовой дозы 125 мг [ $^{14}\text{C}$ ]-палбоциклиба у человека основные пути первичного метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфонирование, а ацилирование и глюкуронирование являлись

второстепенными путями. Палбоциклиб был основным соединением, являющимся производным препарата и циркулирующим в плазме крови.

Основная часть лекарственного вещества выводится в виде метаболитов. Основным соединением лекарственного вещества, обнаруживаемым в кале, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, на долю которого приходилось 25,8% от принятой дозы препарата. 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 задействованы изоферменты CYP3A и SULT2A1.

#### Элиминация

У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее значение перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часам. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после однократного перорального приема меченного [<sup>14</sup>C]-палбоциклиба, медиана общей введенной радиоактивной дозы, составлявшая 92 %, была выведена за 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74 % дозы), и 17 % - почками. Большая часть препарата выводилась в виде метаболитов. Выведение палбоциклиба в неизмененном виде через кишечник и почками составляло 2 % и 7 % от принятой дозы, соответственно.

*In vitro* палбоциклиб не является ингибитором изоферментов CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и индуктором изоферментов CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 в клинически значимых концентрациях. Исследования *in vitro* показывают, что палбоциклиб обладает слабой способностью ингибировать активность переносчиков органических анионов (OAT)1, OAT3, OCT2, OATP1B1 и OATP1B3, и печеночной помпы, экспортирующей желчные кислоты (BSEP), в клинически значимых концентрациях.

#### Возраст, пол и масса тела

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа у 183 пациентов со злокачественным новообразованием (50 мужчин и 133 женщины в возрасте от 22 до 89 лет и с массой тела от 38 до 123 кг), половая принадлежность не оказывала влияния на экспозицию палбоциклиба, а влияние возраста и массы тела на экспозицию палбоциклиба не было клинически значимым.

#### Нарушение функции печени

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различной степенью нарушения функции печени показывают, что экспозиция свободного палбоциклиба (свободная AUC<sub>inf</sub>) снижалась на 17 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по

классификации Чайлд-Пью) и увеличивалась на 34 % и 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. Максимальная 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 АСТ  $>$  ВГН или общий билирубин  $> 1,0-1,5 \times$  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 ( $AUC_{\text{inf}}$ ) 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 ( $\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$ ). Свободная  $C_{\max}$  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.

#### Этическая принадлежность

В фармакокинетическом исследовании среди здоровых добровольцев значения  $AUC_{\text{inf}}$  и  $C_{\max}$  палбоциклиба были соответственно на 30 % и 35 % выше у испытуемых японского происхождения по сравнению с данными испытуемых неазиатского происхождения после однократного перорального приема препарата. Однако данный результат не был последовательно воспроизведен в последующих исследованиях у пациентов японского или

азиатского происхождения с раком молочной железы после многократного приема препарата. Исходя из анализа сводных данных по фармакокинетике, безопасности и эффективности в популяциях пациентов азиатского и неазиатского происхождения, коррекция дозы в связи с азиатским происхождением не требуется.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

Результаты изучения основных органов-мишеней после однократного и (или) повторного приема препарата включали влияние на органы гемо- и лимфопоэза и органы репродуктивной системы самцов у крыс и собак, а также влияние на костную ткань и активно растущие резцы только у крыс. Данные проявления системной токсичности, как правило, наблюдались при клинически значимых уровнях экспозиции на основании значений AUC. Было установлено, что эффекты на гемолимфопоэтическую систему, репродуктивную систему самцов и резцы являются частично или полностью обратимыми, тогда как явления со стороны костной ткани после 12-недельного периода без приема препарата не были обратимыми. Кроме того, влияние на сердечно-сосудистую систему (удлинение интервала QTc, снижение частоты сердечных сокращений и увеличение интервала RR и систолического артериального давления) было отмечено при телеметрических исследованиях у собак при уровне экспозиции, в  $\geq 4$  раза превышающем клиническую экспозицию у человека на основании значений  $C_{\max}$ .

#### Канцерогенность

Изучение палбоциклиба на канцерогенность проводилось в ходе 6-месячного исследования на трансгенных мышах и 2-летнего исследования на крысах. Палбоциклиб не оказывал канцерогенного действия на трансгенных мышей при приеме в дозах до 60 мг/кг/сут (уровень, не приводящий к развитию наблюдаемых эффектов [No Observed Effect Level — NOEL], являющихся приблизительно в 11 раз выше экспозиции при клиническом применении у человека по данным AUC). Данные о новообразованиях, связанных с применением палбоциклиба, у крыс включали повышенную частоту возникновения опухолей микроглии в центральной нервной системе у самцов при дозе 30 мг/кг/сут; у самок при всех дозах вплоть до 200 мг/кг/сут новообразований зарегистрировано не было. NOEL для канцерогенных эффектов, связанных с применением палбоциклиба, составил 10 мг/кг/сут (приблизительно в 2 раза выше уровня экспозиции при клиническом применении у человека на основании значения AUC) и 200 мг/кг/сут (приблизительно в 4 раза выше экспозиции при клиническом применении у человека на основании значения AUC) у

самцов и самок соответственно. Значимость полученных данных о новообразованиях у самцов крыс для человека неизвестна.

#### Генотоксичность

Палбоциклиб не проявлял мутагенных свойств в анализе на обратные мутации у бактерий (тесте Эймса) и не вызывал структурные хромосомные aberrации в анализе *in vitro* на хромосомные aberrации в лимфоцитах человека.

Палбоциклиб индуцировал образование микроядер посредством анеугенного механизма в клетках яичника китайского хомячка *in vitro* и в костном мозге самцов крыс в дозах  $\geq 100$  мг/кг/сут. Эспозиция препарата у животных на уровне, не приводящем к развитию наблюдаемых эффектов, для анеугенности примерно в 7 раз превышала экспозицию при клиническом применении у человека на основании значения AUC.

#### Неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию

Палбоциклиб не влиял на спаривание или фертильность самок крыс в любой дозе до 300 мг/кг/сут (приблизительно в 3 раза выше уровня экспозиции при клиническом применении у человека на основании значений AUC), в исследованиях токсичности никаких нежелательных эффектов в женских репродуктивных тканях при повторном приеме препарата в дозе до 300 мг/кг/сут у крыс и 3 мг/кг/сут у собак (примерно в 5 и 3 раза выше уровня экспозиции у человека (AUC) соответственно) не наблюдалось. На основании данных доклинических исследований на крысах и собаках считается, что палбоциклиб потенциально может нанести вред репродуктивной функции и фертильности мужчин. Изменения в семенниках, придатках яичка, предстательной железе и семенных пузырьках, связанные с применением палбоциклиба, включали уменьшение массы органов, атрофию и дегенерацию, гипоспермию, скопление клеточного детрита в просвете канальцев, снижение подвижности сперматозоидов и плотности спермы, и уменьшение секреции. Эти результаты наблюдались у крыс и/или у собак при уровнях эспозиции  $\geq 9$  раз превышающих или субтерапевтических по сравнению с уровнем экспозиции при клиническом применении у человека на основании значений AUC соответственно. Частичная обратимость воздействия на органы репродуктивной системы самцов была отмечена у крыс и собак после 4- и 12-недельного периода без приема препарата соответственно. Несмотря на изменения, обнаруженные в репродуктивных органах самцов, не наблюдалось влияние на спаривание или фертильность самцов крыс при уровне экспозиции, который в 13 раз превышал уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании значений AUC.

### Эмбриофетальная токсичность

Палбоциклиб представляет собой обратимый ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6, которые принимают участие в регуляции клеточного цикла. Поэтому существует риск вредного воздействия палбоциклиба на плод в случае применения во время беременности. Палбоциклиб продемонстрировал фетотоксичность в исследованиях на беременных животных. У крыс наблюдалась повышенная частота возникновения скелетных аномалий (повышенная частота развития ребра на седьмом шейном позвонке) при дозе  $\geq 100$  мг/кг/сут. При применении дозы 300 мг/кг/сут, токсичной для матери (в 3 раза превышает уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании значений AUC), у крыс наблюдалось снижение массы тела плодов, а у кроликов при применении дозы 20 мг/кг/сут, токсичной для матери, наблюдалась повышенная частота возникновения скелетных аномалий, включая маленькие фаланги на передних конечностях (в 4 раза превышает уровень экспозиции при клиническом применении у человека на основании значений AUC). Фактически, исследования воздействия на плод и проникновения препарата через плацентарный барьер не проводились.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия тип А

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

#### Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

#### Состав крышечки капсулы:

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Титана диоксид (E171)

Желатин

### **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 25 °С.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 4, 7, 10, 14 или 21 капсуле в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 21 капсуле в банку полиэтиленовую, укупоренную крышкой полипропиленовой с мембраной, с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 контурных ячейковых упаковок или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Весь оставшийся препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

ООО «Озон Медика»

445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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