

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛЬБОЦИФ, 75 мг, капсулы.

АЛЬБОЦИФ, 100 мг, капсулы.

АЛЬБОЦИФ, 125 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палбоциклиб.

АЛЬБОЦИФ, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба.

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

АЛЬБОЦИФ, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

АЛЬБОЦИФ, 125 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

АЛЬБОЦИФ, 75 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером №1 с крышкой и корпусом темно-зеленого цвета. Содержимое капсулы – порошок или смесь порошка и гранул от почти белого до желтого цвета.

АЛЬБОЦИФ, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером №1 с крышкой и корпусом оранжевого цвета. Содержимое капсулы – порошок или смесь порошка и гранул от почти белого до желтого цвета.

АЛЬБОЦИФ, 125 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером №0 с крышечкой и корпусом желтого цвета. Содержимое капсулы – порошок или смесь порошка и гранул от почти белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АЛЬБОЦИФ показан для лечения местно-распространенного 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 АЛЬБОЦИФ должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых 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-й, 15-й, 29-й дни и далее 1 раз в месяц.

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

Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом АЛЬБОЦИФ и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты РФЛГ 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, нужно принять следующую дозу в обычное время.

Модификация дозы

Модификация дозы препарата АЛЬБОЦИФ 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 1–3 (см. разделы 4.4 и 4.8).

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата АЛЬБОЦИФ 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 АЛБОЦИФ при развитии гематологической токсичности^а

Степень тяжести по СТСАЕ	Модификация дозы
1-я или 2-я степень ^а	Коррекции дозы препарата не требуется
3-я степень ^а	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 прежней дозе 15-й день первых 2 циклов: - если на 15-й день степень тяжести 3, продолжайте прием препарата АЛБОЦИФ 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 ($500 - <1000 \text{ мм}^3$) + лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$ и/или инфекция	В любое время: необходимо отменить препарат АЛБОЦИФ до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 Возобновить терапию со следующей более низкой дозы
4-я степень ^а	В любое время: необходимо отменить препарат АЛБОЦИФ до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 Возобновить терапию со следующей более низкой дозы

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

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0:

- 1-я степень: АЧН $< \text{НГН} - 1500/\text{мм}^3$;
- 2-я степень: АЧН $1000 - <1500/\text{мм}^3$;
- 3-я степень: АЧН $500 - <1000/\text{мм}^3$;
- 4-я степень: АЧН $<500/\text{мм}^3$.

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

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови необходимо перед началом терапии препаратом АЛБОЦИФ и в начале каждого цикла, а также на 15-й день первых 2 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.

Таблица 3. Модификация дозы препарата АЛББОЦИФ при развитии негематологической токсичности

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

Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента цитохрома P450 CYP3A

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

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

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

Следует полностью прекратить прием препарата АЛББОЦИФ у пациентов с 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 коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлда–Пью) коррекции дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата АЛББОЦИФ у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда–Пью) составляет 75 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (по схеме 3/1) (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) ≥ 15 мл/мин) коррекции 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 АЛББОЦИФ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат АЛББОЦИФ 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 АЛББОЦИФ в сочетании с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста РФЛГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы.

Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста РФЛГ.

Висцеральный криз

Эффективность и безопасность палбоциклиба у пациентов с висцеральным кризом не изучались.

Нейтропения

В клинических исследованиях палбоциклиба наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов.

У пациентов, принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (исследования Paloma-1 и Paloma-2) или фулвестрантом (исследование Paloma-3), отмечалось снижение АЧН 3-й и 4-й степени тяжести в 56,1 и 10,6% случаев соответственно.

Медиана времени до первого случая нейтропении любой степени тяжести составила 15 дней (12–700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести – 7 дней во всех 3 рандомизированных клинических исследованиях.

Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом АЛББОЦИФ и в начале каждого цикла, а также на 15-й день первых 2 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 летальные случаи ИЗЛ и/или пневмонита могут возникнуть у пациентов, получающих лечение ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6, включая препарат АЛЬБОЦИФ 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 случаи 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 АЛЬБОЦИФ и оценить состояние. Следует полностью отменить препарат АЛЬБОЦИФ 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, чаще имели место инфекции 3-й или 4-й 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 тромбоземболия

У пациентов, получавших палбоциклиб, регистрировались случаи венозной тромбоземболии (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 АЛЬБОЦИФ 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 АЛЬБОЦИФ следует применять 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 CYP3A

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A 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 АЛБОЦИФ следует снизить до 75 мг один раз в сутки.

Когда применение сильного ингибитора CYP3A прекращено, следует повысить дозу препарата АЛБОЦИФ (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 воздействие палбоциклиба может ослабевать, и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать совместного применения палбоциклиба и сильных индукторов изофермента CYP3A. При совместном применении палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.5).

Репродуктивная функция

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

Вспомогательные вещества

Препарат АЛБОЦИФ содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата). Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции, препарат АЛБОЦИФ следует назначать с осторожностью в связи с наличием в его составе лактозы.

Данный лекарственный препарат содержит краситель солнечный закат желтый (E110) (для дозировок 100 мг и 125 мг).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Палбоциклиб главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A и ферментом сульфотрансферазой SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб проявляет свойства ингибитора 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 приводил 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 концентрацию 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 в дозе 125 мг приводил к снижению AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 85 и 70% соответственно по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Данные исследования взаимодействия, проведенного на здоровых добровольцах, показывают, что многократный прием 400 мг модафинила (умеренного ингибитора CYP3A) одновременно с однократным приемом 125 мг палбоциклиба снижает AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба на 32 и 11% соответственно по сравнению с однократным приемом 125 мг палбоциклиба.

Следует избегать совместного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенobarбитал, 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, эфавиренз, 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 палбоциклиба 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 (таких как алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и

такролимус) должна быть уменьшена, поскольку палбоциклиб 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 однократном 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 (Р-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 Р-gp и BCRP в желудочно-кишечном тракте в предполагаемой клинической дозе.

Основываясь на данных, полученных в исследованиях *in vitro*, транспорт, опосредованный Р-gp 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)

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

Женщины детородного возраста, принимающие этот препарат, или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и по меньшей мере в течение 21 дня 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.

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 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 палбоциклибом 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 АЛЬБОЦИФ испытывают утомляемость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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 ($\geq 1\%$) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб и летрозол, были инфекции (4,6%) и фебрильная нейтропения (1,3%).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Ниже перечислены нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований.

Таблица 4. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)
Инфекции и инвазии	Инфекции ^а		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ^б Лейкопения ^в Тромбоцитопения ^г Анемия ^д	Фебрильная нейтропения	
Нарушения метаболизма и питания	Пониженный аппетит		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Дисгевзия	
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения Увеличенное слезотечение Сухость глаз	
Нарушения со стороны сосудов		Венозная тромбоэмболия ^{*, и}	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		ИЗЛ/пневмонит ^{*, з} Носовое кровотечение	
Желудочно-кишечные нарушения	Стоматит ^е 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 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
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010005, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by

4.9. Передозировка

Антидот для палбоциклиба неизвестен.

Медицинская помощь при передозировке препаратом АЛББОЦИФ 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 высокоселективный обратимый низкомолекулярный ингибитор киназ CDK4 и CDK6. 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 летрозолола 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-) местно-распространенным 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 местно-распространенным 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 препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5–4,2).

Влияние пищи

При приеме натощак приблизительно в 13% популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе популяции, но не изменял экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натощак значения AUC_{inf} и $C_{\max}$ палбоциклиба повышались на 21 и 38% при приеме с пищей с высоким содержанием жира, на 12 и 27% при приеме с пищей с низким содержанием жира и на 13 и 24%, если пищу с умеренным содержанием жира принимали за 1 час до и через 2 часа после приема палбоциклиба. Кроме того, прием пищи существенно снижал вариабельность результатов определения экспозиции палбоциклиба как между разными участниками, так и у одного и того же участника. Исходя из этих результатов, палбоциклиб следует принимать вместе с пищей.

Распределение

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85%, при этом в диапазоне концентраций 500–5000 нг/мл зависимости от концентрации не наблюдалось. Среднее значение свободной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л (25%).

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 часа. 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 Чайлда–Пью) и увеличивалась на 34 и 77% у пациентов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлда–Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлда–Пью) соответственно по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Пиковая экспозиция свободного палбоциклиба (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 $>1,0\text{--}1,5 \times$ 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_{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, скорригированный 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 менее 18 лет 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

Состав капсул

Капсулы 75 мг

Капсула твердая желатиновая №1

Корпус:

Индигокармин (E132)
Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Желатин

Крышка:

Индигокармин (E132)
Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Желатин

Капсулы 100 мг

Капсула твердая желатиновая №1

Корпус:

Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Краситель солнечный закат желтый (E110)
Желатин

Крышка:

Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Краситель солнечный закат желтый (E110)
Желатин

Капсулы 125 мг

Капсула твердая желатиновая №0

Корпус:

Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Краситель хинолиновый желтый (E104)
Краситель солнечный закат желтый (E110)
Желатин

Крышка:

Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Краситель хинолиновый желтый (E104)
Краситель солнечный закат желтый (E110)
Желатин

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 7 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной (для дозировки 125 мг).

По 21 капсуле в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, ПФЦ «Нурлы-Тау»,
блок 5Б, 13 этаж

Тел.: +7 (727) 325-01-00

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Тел.: +375 (017) 336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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