

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**23.01.2017 № 54**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/15747/01/01**  
**UA/15747/01/02**  
**UA/15747/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.10.2019 № 2109**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ІБРАНС**  
**(IBRANCE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* палбоцикліб;

1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, желатин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), шелаку Glaze 45% розчин в етанолі, спирт ізопропіловий, амонію гідроксид 28 %, спирт N-бутиловий, пропіленгліколь, симетикон.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

капсули по 75 мг:

непрозорі тверді капсули розміру № 2 з корпусом світло-помаранчевого кольору (з написом білого кольору «PBC 75») та кришкою світло-помаранчевого кольору (з написом білого кольору «Pfizer»); капсула містить порошок від майже білого до жовтого кольору;

капсули по 100 мг:

непрозорі тверді капсули розміру № 1 з корпусом світло-помаранчевого кольору (з написом білого кольору «PBC 100») та кришкою карамельного кольору (з написом білого кольору «Pfizer»); капсула містить порошок від майже білого до жовтого кольору;

капсули по 125 мг:

непрозорі тверді капсули розміру № 0 з корпусом карамельного кольору (з написом білого кольору «PBC 125») та кришкою карамельного кольору (з написом білого кольору «Pfizer»); капсула містить порошок від майже білого до жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E33.

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка*

Механізм дії

Палбоцикліб є високоселективним, оборотним інгібітором циклінзалежної кінази (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію.

Фармакодинамічні ефекти

Через пригнічення CDK4/6 палбоцикліб знижує проліферацію клітин, блокуючи перехід

клітин від фази G1 до фази S клітинного циклу. Тестування палбоциклібу на лініях клітин раку молочної залози з ідентифікованим молекулярним профілем показали високу активність проти люмінального раку молочної залози, особливо ER-позитивного раку молочної залози. У протестованих клітинних лініях втрата ретинобластоми (Rb) була пов'язана з втратою активності палбоциклібу. Наявні клінічні дані представлені в розділі про клінічну ефективність і безпеку (див. розділ «Фармакодинаміка»). Механістичний аналіз показав, що комбінація палбоциклібу та антиестрогенів призводить до підвищення реактивації Rb через пригнічення фосфорилування Rb, що, в свою чергу, призводить до зниження сигналювання E2F та до збільшення затримки росту. *In vivo* дослідження на моделі ксенотрансплантату ER-позитивного раку молочної залози (HBCx-34) показали, що одночасне застосування палбоциклібу і летрозолу додатково посилює гальмування фосфорилування Rb, низхідного сигналювання і росту пухлини залежно від дози. Триває вивчення значення експресії Rb для активності палбоциклібу на свіжих зразках пухлин.

#### Електрофізіологія серця

Вплив палбоциклібу на інтервал QT, коригований відповідно до частоти серцевих скорочень (QTc), оцінювали з використанням електрокардіограми (ЕКГ), підбраної за часом, шляхом оцінювання змін у порівнянні з початковими значеннями і відповідних фармакокінетичних даних, отриманих у 77 пацієнтів з поширеним раком молочної залози. Палбоцикліб не подовжував QTc у клінічно значущих межах у разі застосування рекомендованої дози 125 мг один раз на день (режим 3/1)

#### Клінічна ефективність і безпека

*Рандомізоване дослідження 3 фази PALOMA-2: Ібранс у комбінації з летрозолом*

Ефективність застосування палбоциклібу у поєднанні з летрозолом порівняно із застосуванням летрозолу та плацебо оцінювали в міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні з паралельними групами, проведеному за участю жінок з ER-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним раком молочної залози, який не піддається резекції або променевої терапії з лікувальною метою, або за участю жінок з метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували системного лікування поширеного захворювання.

В цілому 666 жінок в період після менопаузи було рандомізовано 2:1 в групу лікування палбоциклібом та летрозолом або плацебо та летрозолом і стратифіковано за локалізацією захворювання (вісцелярне в порівнянні з невісцелярним), періодом без ознак захворювання з моменту закінчення (нео)ад'ювантної терапії до рецидиву захворювання (метастази *de novo* ≤12 місяців в порівнянні з метастазами *de novo* >12 місяців), а також за типом попередньої (нео)ад'ювантної протипухлинної терапії (наявність попередньої гормональної терапії в порівнянні з відсутністю попередньої гормональної терапії). Пацієнти з прогресуючим, симптоматичним, вісцелярним захворюванням з ризиком небезпечних для життя ускладнень в короткостроковій перспективі (у тому числі хворі з масивним неконтрольованим випотом [плеври, перикарду, очеревини], легеневим лімфангітом і ураженням печінки більш ніж на 50 %), не могли бути залучені у дослідження.

Пацієнти продовжували отримувати призначене лікування до об'єктивного прогресування захворювання, погіршення симптомів, неприйнятної токсичності, смерті або відкликання згоди участі у дослідженні. Перехресна зміна лікування у групах не дозволялася.

Пацієнти були ретельно розподілені за початковими демографічними та прогностичними характеристиками у групу лікування палбоциклібом та летрозолом і групу лікування плацебо та летрозолом. Медіана віку пацієнтів, включених в це дослідження, становила 62 роки (діапазон 28–89), 48,3 % пацієнтів отримували хіміотерапію і 56,3 % отримували антигормональну терапію у складі (нео)ад'ювантного лікування до діагностування поширеного раку молочної залози, а 37,2 % пацієнтів не отримували ніякої попередньої системної терапії у складі (нео)ад'ювантного лікування. У більшості пацієнтів (97,4%) були метастази в початковому стані, 23,6 % пацієнтів мали тільки кісткове захворювання і 49,2 % пацієнтів мали вісцелярне захворювання.

Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування захворювання (ВВП), визначена за критеріями оцінки відповіді у пацієнтів із солідними

пухлинами (RECIST) v1.1, за оцінкою дослідника. Вторинні кінцеві точки ефективності включали об'єктивну відповідь, клінічну відповідь, безпеку та зміну якості життя.

Дослідження досягло своєї основної мети – встановлення поліпшення виживаності без прогресування захворювання. Спостережуване відношення ризиків становило 0,576 (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,46, 0,72) на користь застосування палбоциклібу та летрозолу, р-значення <0,000001 однобічного стратифікованого лог-рангового критерію. Медіана ВБП у пацієнтів групи застосування палбоциклібу та летрозолу становила 24,8 місяця (95 % ДІ: 22,1, НО) та 14,5 місяця (95 % ДІ: 12,9, 17,1) у пацієнтів групи застосування плацебо та летрозолу.

Дані дослідження PALOMA-2 щодо ефективності наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати дослідження PALOMA-2 щодо ефективності (популяція пацієнтів з призначеним лікуванням, які отримали хоча б одну дозу препарату (Intent-to-Treat))

	Дата припинення збору даних – 26 лютого 2016 року	
	Ібранс + летрозол (N=444)	Плацебо + летрозол (N=222)
<b>Виживаність без прогресування</b>		
Оцінка дослідника, кількість випадків (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Медіана [місяців (95 % ДІ)]	24,8 (22,1, НО)	14,5 (12,9, 17,1)
Співвідношення ризиків (95 % ДІ) і однобічне р-значення	0,576 (0,46, 0,72), p<0,000001	
Незалежний рентгенографічний огляд, кількість випадків (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Медіана [місяців (95 % ДІ)]	30,5 (27,4, НО)	19,3 (16,4, 30,6)
Співвідношення ризиків (95 % ДІ) і однобічне р-значення	0,653 (0,505; 0,84), p=0,000532	
<b>Вторинні кінцеві точки ефективності (оцінка дослідника)</b>		
Об'єктивна відповідь [% (95 % ДІ)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)
Об'єктивна відповідь (прояви захворювання, що можуть бути вимірні) [% (95 % ДІ)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)
Частота клінічної відповіді [% (95 % ДІ)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)

N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; НО – не піддається оцінюванню.

Вторинні кінцеві точки ефективності на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей відповідно до RECIST 1.1.

Було проведено серії аналізів ВБП всередині підгруп на підставі прогностичних факторів і початкових характеристик для дослідження внутрішньої стабільності ефекту лікування. Зниження ризику прогресування захворювання або смерті на користь групи застосування палбоциклібу та летрозолу спостерігалось в усіх окремих підгрупах пацієнтів, визначених за факторами стратифікації і початковими характеристиками. Ефект був наочним у пацієнтів з вісцелярними метастазами (співвідношення ризиків (СР) 0,67 [95 % ДІ: 0,50; 0,89], медіана виживаності без прогресування [мВБП] 19,2 місяця у порівнянні з 12,9 місяця), у пацієнтів без вісцелярних метастаз (СР 0,48 [95 % ДІ: 0,34; 0,67], мВБП не досягнута [НД] проти 16,8 місяця) та у пацієнтів тільки з кістковим захворюванням (СР 0,36 [95 % ДІ: 0,22; 0,59], мВБП НД проти 11,2 місяця) або без кісткового захворювання (СР 0,65 [95 % ДІ: 0,51; 0,84], мВБП 22,2 місяця проти 14,5 місяця). Крім того, спостерігалось зниження ризику прогресування захворювання або смерті в групі застосування палбоциклібу та летрозолу у 512 пацієнтів, чий пухлини дали позитивний результат відносно експресії білка Rb при імуногістохімії (ІГХ) (СР 0,531 [95 % ДІ: 0,42; 0,68], мВБП 24,2 місяця проти 13,7 місяця). Зниження ризику прогресування захворювання або смерті на користь групи застосування палбоциклібу та летрозолу не було статистично значущим у 51 пацієнта з негативним результатом пухлини відносно експресії білка Rb, визначуваного за допомогою ІГХ (СР 0,675 [95 % ДІ: 0,31; 1,48],

мВБП НД проти 18,5 місяця).

Додаткові показники ефективності (об'єктивна відповідь і час до першої відповіді пухлини), які оцінювалися в підгрупах пацієнтів з вісцеральним захворюванням або без нього, показано в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати дослідження PALOMA-2 щодо ефективності при вісцеральному та невісцеральному захворюванні (пацієнти Intent-to-Treat)

	Вісцеральне захворювання		Невісцеральне захворювання	
	Ібранс + летрозол (N=214)	Плацебо + летрозол (N=110)	Ібранс + летрозол (N=230)	Плацебо + летрозол (N=112)
ОВ [% (95 % ДІ)]	58,9 (52,0; 65,5)	45,5 (35,9; 55,2)	34,8 (28,6; 41,3)	31,3 (22,8; 40,7)
ЧПВ, медіана [місяців (діапазон)]	5,4 (2,0; 19,5)	4,1 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,3)

N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; ОВ – об'єктивна відповідь на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей відповідно до RECIST 1.1.; ЧПВ – час до першої відповіді пухлини.

*Рандомізоване дослідження 3 фази PALOMA-3: Ібранс у комбінації з фулвестрантом*

Ефективність застосування палбоциклібу у поєднанні з фулвестрантом порівняно із застосуванням фулвестранту та плацебо оцінювали в міжнародному рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з паралельними групами, проведеному за участю жінок з HR-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним раком молочної залози, який не піддається резекції або променевої терапії з лікувальною метою, або за участю жінок з метастатичним раком молочної залози незалежно від статусу менопаузи, у яких прогресувало захворювання після раніше проведеної гормональної терапії у складі (нео) ад'ювантної терапії або при метастазах.

Загалом 521 жінку в період пре/пери- та постменопаузи з прогресуванням захворювання протягом 12 місяців або по завершенню ад'ювантної гормональної терапії, або протягом 1 місяця або по завершенню попередньої гормональної терапії поширеного захворювання було рандомізовано у співвідношенні 2:1 до групи застосування палбоциклібу та фулвестранту або плацебо та фулвестранту. Пацієнтки були стратифіковані за задокументованою чутливістю до попередньої гормональної терапії, статусом менопаузи на момент включення у дослідження (в період пре/пери- або постменопаузи) та наявністю метастазів у внутрішні органи. Жінки в період пре/перименопаузи отримували агоніст ЛПРГ гозерелін. Пацієнти з прогресуючим/метастатичним, симптоматичним, вісцеральним захворюванням з ризиком небезпечних для життя ускладнень в короткостроковій перспективі (у тому числі хворі з масивним неконтрольованим випотом [плеври, перикарда, очеревини], легневим лімфангітом і ураженням печінки більш ніж на 50 %) не могли бути залучені у дослідження. Пацієнти продовжували отримувати призначене лікування до об'єктивного прогресування захворювання, погіршення симптомів, неприйнятної токсичності, смерті або відкликання згоди на участь у дослідженні. Перехресна зміна лікування у групах не дозволялася.

Пацієнти були ретельно розподілені за початковими демографічними і прогностичними характеристиками у групи палбоциклібу та фулвестранту і групу плацебо та фулвестранту. Медіана віку включених в дослідження пацієнтів становила 57 років (діапазон від 29 до 88). Більшість учасників дослідження належали до європеїдної раси, мали зареєстровану чутливість до попередньої гормональної терапії та були в періоді постменопаузи. Приблизно 20 % пацієнтів були в періоді пре/перименопаузи. Всі пацієнти попередньо отримували системну терапію, і більшість пацієнтів кожної групи лікування попередньо отримували хіміотерапію з приводу первинного діагнозу. Більш ніж половина пацієнтів (62 %) мали функціональний статус за ECOG PS 0, у 60 % пацієнтів були метастази у внутрішні органи і

60 % пацієнтів отримали більш ніж 1 попередню гормональну терапію з приводу первинного діагнозу.

Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування захворювання, визначеного за критеріями RECIST 1.1, за оцінкою дослідника. Додаткові аналізи ВБП було визначено на підставі оцінки незалежної центральної радіологічної експертизи. Вторинні кінцеві точки включали об'єктивну відповідь, клінічну відповідь, загальну виживаність, безпеку і час до погіршення симптомів за кінцевою точкою інтенсивності болю.

Дослідження досягло своєї основної кінцевої точки – тривалої ВБП за оцінками дослідника при проміжному аналізі 82 % запланованих даних ВБП; результати були вищими заздалегідь визначеної межі ефективності Хейбітгла–Пето ( $\alpha=0,00135$ ), демонструючи статистично значуще подовження виживаності без прогресування захворювання і клінічно значущий ефект лікування.

Більш детальну інформацію щодо ефективності наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати щодо ефективності – дослідження PALOMA-3 (за оцінкою дослідника, пацієнти Intent-to-Treat)

	Оновлений аналіз (дата закінчення збору даних – 23 жовтня 2015 року)	
	Ібранс + фулвестрант (N=347)	Плацебо + фулвестрант (N=174)
Виживаність без прогресування (ВБП)		
Кількість випадків (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Медіана [місяців (95 % ДІ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Відношення ризиків (95 % ДІ) і р-значення	0,497 (0,398; 0,620), $p<0,000001$	
Вторинні кінцеві точки ефективності		
Об'єктивна відповідь [% (95 % ДІ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
Об'єктивна відповідь (прояви захворювання, які піддаються вимірюванню) [% (95 % ДІ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
Частота клінічної відповіді [% (95 % ДІ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; НО – не піддається оцінюванню;

Вторинні кінцеві точки ефективності на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей відповідно до RECIST 1.1.

Зниження ризику прогресування захворювання або смерті на користь групи застосування палбоциклібу та фулвестранту спостерігалось в усіх окремих підгрупах пацієнтів, визначених за показниками стратифікації і початковими характеристиками. Ефект був показовим серед жінок у пре/перименопаузі (СР 0,46 [95 % ДІ: 0,28; 0,75]) і жінок у постменопаузі (СР 0,52 [95 % ДІ: 0,40; 0,66]), а також у пацієнтів з метастазами у внутрішні органи (СР 0,50 [95 % ДІ: 0,38; 0,65]) і пацієнтів без метастаз у внутрішні органи (СР 0,48 [95 % ДІ: 0,33; 0,71]). Користь також спостерігалась незалежно від ліній попередньої терапії за наявності метастазів, при 0 (СР 0,59 [95 % ДІ: 0,37; 0,93]), 1 (СР 0,46 [95 % ДІ: 0,32; 0,64]), 2 (СР 0,48 [95 % ДІ: 0,30; 0,76]) або  $\geq 3$  ліній (СР 0,59 [95 % ДІ: 0,28; 1,22]). Додаткові показники ефективності (ОВ і ЧПВ), які оцінювали в підгрупах пацієнтів з вісцеральним захворюванням або без нього, показано в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати дослідження PALOMA-3 щодо ефективності при вісцеральному та невісцеральному захворюванні (пацієнти Intent-to-Treat)

	Вісцеральне захворювання		Невісцеральне захворювання	
	Ібранс + фулвестрант (N=206)	Плацебо + фулвестрант (N=105)	Ібранс + фулвестрант (N=141)	Плацебо + фулвестрант (N=69)
ОВ [% (95 % ДІ)]	35,0 (28,5; 41,5)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)

	41,9)			
ЧПВ, медіана [місяців (діапазон)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; ОВ=об'єктивна відповідь на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей відповідно до RECIST 1.1; ЧПВ – час до першої відповіді пухлини

Було зібрано інформацію про симптоми, про які повідомляли пацієнти, і проведено загальну оцінку якості життя з використанням анкети, розробленої Європейською організацією досліджень і лікування раку EORTC QLQ-C30, і модуля для раку молочних залоз EORTC QLQ-BR23. Загалом 335 пацієнтів із групи застосування палбоциклібу та фулвестранту і 166 пацієнтів із групи монотерапії фулвестрантом відповіли на анкету на початку дослідження і принаймні під час 1-го візиту після початку.

Час до погіршення був заздалегідь встановлений як час між початковим рівнем болю і першим виникненням збільшення  $\geq 10$  балів у порівнянні з початковим станом за шкалою больового симптому. Включення палбоциклібу до схеми лікування фулвестрантом значно затримуючи час до погіршення симптомів болю в порівнянні з застосуванням плацебо та фулвестранту (в середньому 8,0 місяця порівняно з 2,8 місяця, СР 0,64 [95 % ДІ: 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів відхилило вимогу надавати результати досліджень препарату Ібранс в усіх субпопуляціях педіатричних пацієнтів при лікуванні раку молочної залози (див. інформацію про застосування дітям у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### *Фармакокінетика*

Фармакокінетику палбоциклібу оцінювали у пацієнтів із солідними пухлинами, в тому числі з поширеним раком молочної залози, та у здорових добровольців.

#### Абсорбція

Середнє значення  $C_{max}$  палбоциклібу зазвичай досягається через 6–12 годин після перорального застосування. Середня абсолютна біодоступність палбоциклібу після перорального застосування дози 125 мг становить 46%. При застосуванні доз у діапазоні від 25 мг до 225 мг площа під кривою (AUC) та  $C_{max}$  зростали в цілому пропорційно дозі. Рівноважний стан досягався протягом 8 діб після застосування препарату один раз на добу. При повторюваному застосуванні один раз на добу палбоцикліб накопичувався із середнім коефіцієнтом кумуляції 2,4 (діапазон 1,5–4,2).

#### Вплив їжі

Абсорбція та експозиція палбоциклібу при застосуванні натще були дуже низькими приблизно у 13 % пацієнтів. Прийом їжі підвищував експозицію палбоциклібу у цій невеликій підгрупі пацієнтів, але не призводив до клінічно значущих змін експозиції палбоциклібу у решти пацієнтів.

Порівняно із застосуванням палбоциклібу зранку натще, середні значення  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  палбоциклібу збільшились на 21 % та 38 % при застосуванні з їжею з високим вмістом жиру, на 12 % та 27 % при застосуванні з їжею з низьким вмістом жиру та на 13 % та 24 %, якщо їжу з помірним вмістом жиру приймали за 1 годину до та через 2 години після застосування дози палбоциклібу. Крім того, прийом їжі значно знизив міжсуб'єкту та внутрішньосуб'єкту варіабельність експозиції палбоциклібу. На підставі цих результатів, палбоцикліб слід застосовувати під час їди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Розподіл

Зв'язування палбоциклібу з білками плазми крові людини *in vitro* становить  $\sim 85$  % незалежно від концентрації препарату. Середнє значення індексу фракції незміненого палбоциклібу ( $f_u$ ) у плазмі крові людини *in vivo* підвищувалась інкрементально при погіршенні функції печінки. Чіткої залежності між середнім значенням індексу фракції незміненого палбоциклібу ( $f_u$ ) у плазмі крові людини *in vivo* та погіршенням функції нирок не встановлено. *In vitro* поглинання палбоциклібу в гепатоцитах людини відбувається головним чином за допомогою пасивної дифузії. Палбоцикліб не є субстратом OATP1B1 і OATP1B3.

#### Біотрансформація

Дослідження *in vivo* та *in vitro* продемонстрували, що у людини палбоцикліб метаболізується у печінці. Після перорального одноразового застосування [<sup>14</sup>C] палбоциклібу у дозі 125 мг у людини основними метаболічними шляхами палбоциклібу були окислення та сульфонування, а допоміжними шляхами – ацилювання та глюкуронування. Палбоцикліб у плазмі був основною циркулюючою речовиною, що вивільнилась з лікарського засобу.

Більша частина препарату була виведена у вигляді метаболітів. У калі основним метаболітом лікарського засобу був кон'югат сульфамінової кислоти та палбоциклібу, на нього припадало 25,8 % застосованої дози. Дослідження *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини, печінкових цитозольних та S9 фракцій і рекомбінантних ферментів сульфотрансферази (SULT) продемонстрували, що в основному CYP3A та SULT2A1 беруть участь у метаболізмі палбоциклібу.

#### Виведення

Середнє геометричне уявного загального кліренсу (CL/F) палбоциклібу становило 63 л/год, і середнє геометричне періоду напіввиведення з плазми крові становило 28,8 години у пацієнтів із поширеним раком молочної залози. У 6 здорових добровольців чоловічої статі, які отримали одноразову пероральну дозу [<sup>14</sup>C] палбоциклібу, у середньому 92 % застосованої радіоактивної дози було виведено протягом 15 діб переважно з калом (74 % дози), 17 % дози – з сечею. Виведення незміненого палбоциклібу з калом і сечею становило 2 % і 7 % від введеної дози відповідно.

*In vitro* палбоцикліб не є інгібітором CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 та 2D6, не є індуктором CYP1A2, 2B6, 2C8 та 3A4 у клінічно значущих концентраціях.

Оцінювання, що проводилося *in vitro*, продемонструвало, що палбоцикліб має низький потенціал інгібування активності транспортера органічних аніонів (OAT)1, OAT3, транспортера органічних катіонів (OCT)2, транспортного поліпептиду органічних аніонів (OATP)1B1, OATP1B3 та транспортних білків жовчних солей (BSEP) у клінічно значущих концентраціях.

#### Особливі популяції

##### *Вік, стать та маса тіла*

За результатами популяційного аналізу фармакокінетики у 183 пацієнтів із раком (50 чоловіків та 133 жінки віком від 22 до 89 років та з масою тіла в діапазоні від 38 до 123 кг) стать не впливала на експозицію палбоциклібу, вік і маса тіла не мали клінічно важливого впливу на експозицію палбоциклібу.

##### *Діти*

Фармакокінетика палбоциклібу у пацієнтів ≤ 18 років не оцінювалась.

##### *Порушення функції печінки*

Дані отримані у дослідженні фармакокінетики за участі суб'єктів з різними рівнями функції печінки свідчать про зниження експозиції незміненого палбоциклібу (незмінений AUC<sub>inf</sub>) на 17 % у суб'єктів з легким порушенням функції печінки (клас А за Чайлд-Пью), та підвищення на 34 % і 77 % у суб'єктів з помірним (клас В за Чайлд-Пью) і тяжким (клас С за Чайлд-Пью) порушенням функції печінки, відповідно, у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією печінки. Максимальне значення експозиції незміненого палбоциклібу (незмінений C<sub>max</sub>) підвищувалось на 7 %, 38 % та 72 % при легкому, помірному та тяжкому порушенні функції печінки, відповідно, у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією печінки. Додатково, за результатами популяційного аналізу фармакокінетики за участю 183 пацієнтів з поширеним раком, з яких у 40 пацієнтів був легкий ступінь порушення функції печінки за класифікацією Національного інституту раку (NCI) (загальний білірубін ≤ верхньої межі норми та аспартатамінотрансфераза (АСТ) > верхньої межі норми або загальний білірубін >1,0 до 1,5 верхньої межі норми та будь-який АСТ), легкий ступінь порушення функції печінки не впливав на фармакокінетику палбоциклібу.

##### *Порушення функції нирок*

Дані отримані у дослідженні фармакокінетики за участі суб'єктів з різними рівнями функції нирок свідчать про підвищення загальної експозиції палбоциклібу (AUC<sub>inf</sub>) на 39 %, 42 % та 31 % при легкому (60 мл/хв ≤ кліренс креатиніну < 90 мл/хв), помірному (30 мл/хв ≤ кліренс креатиніну < 60 мл/хв) та тяжкому (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порушенні функції нирок, відповідно, у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну

> 90 мл/хв). Максимальне значення експозиції палбоциклібу ( $C_{max}$ ) підвищувалось на 17 %, 12 % та 15 % при легкому, помірному та тяжкому порушенні функції нирок, відповідно, у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Додатково, за результатами популяційного аналізу фармакокінетики за участю 183 пацієнтів з поширеним раком, з яких у 73 пацієнтів був легкий ступінь порушення функції нирок та у 29 пацієнтів був помірний ступінь порушення функції нирок, легкий та помірний ступінь порушення функції нирок не впливав на фармакокінетику палбоциклібу. Фармакокінетика палбоциклібу не досліджувалася у пацієнтів, які потребують гемодіалізу.

#### *Етнічна приналежність*

У дослідженні фармакокінетики за участі здорових добровольців значення  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  палбоциклібу після застосування однієї дози перорально були на 30 % і 35 % вищими у добровольців з Японії в порівнянні з такими у добровольців неазійського походження. Проте дані спостереження не відтворювались закономірно у наступних дослідженнях за участі пацієнтів з Японії та Азії з раком молочної залози при застосуванні кількох доз. Ґрунтуючись на аналізі кумулятивної фармакокінетики, даних з безпеки та ефективності серед монголоїдної та немонголоїдних популяцій, коригування дози для пацієнтів монголоїдної раси не вважається потрібним.

### **Клінічні характеристики**

#### **Показання**

Ібранс показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози:

- в комбінації з інгібітором ароматази;
- в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У жінок в пременопаузі і перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізингового гормону (ЛГРГ).

#### **Протипоказання**

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### **Особливі заходи безпеки**

Будь-який невикористаний препарат або упаковку слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. *In vivo* палбоцикліб є слабким інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі.

#### Вплив інших препаратів на фармакокінетику палбоциклібу

##### *Вплив інгібіторів CYP3A*

Однотимчасне багаторазове застосування дози ітраконазолу 200 мг щодня та одноразове застосування 125 мг палбоциклібу підвищує загальну експозицію ( $AUC_{inf}$ ) та максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) палбоциклібу приблизно на 87 % та 34 % відповідно, порівняно з одноразовим застосуванням дози препарату палбоциклібу 125 мг окремо.

Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A, в тому числі з кларитроміцином, індинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нефазодоном, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, теллапревіром, телітроміцином, вориконазолом та грейпфрутами або грейпфрутовим соком (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

При застосуванні зі слабкими або помірними інгібіторами CYP3A корекція дози не потрібна.

##### *Вплив індукторів CYP3A*



Одночасне застосування багаторазових доз 600 мг рифампіну та разової дози палбоциклібу 125 мг знижувало показники  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  палбоциклібу на 85 % та 70 % відповідно, порівняно з монотерапією палбоциклібом в дозі 125 мг.

Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A, в тому числі з карбамазепіном, ензалутамідом, фенітоїном, рифампіном та звіробоем продірявленим (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Сумісне багаторазове застосування помірного індуктора CYP3A модафінілу в дозі 400 мг та разової дози препарату Ібранс 125 мг знижувало  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  палбоциклібу приблизно на 32 % та 11 % відповідно, порівняно з одноразовим застосуванням дози препарату Ібранс 125 мг окремо. При одночасному застосуванні з помірними індукторами CYP3A коригування дози не потрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Вплив лікарських засобів, які знижують кислотність

За умови сумісного застосування після прийому їжі (вживання помірно жирної їжі) одноразової дози препарату Ібранс 125 мг та багаторазових доз інгібітору протонної помпи (ПП) рабепразолу знижувало  $C_{max}$  палбоциклібу на 41 % і мало обмежений вплив на  $AUC_{inf}$  (зниження на 13 %) порівняно з одноразовим застосуванням дози препарату Ібранс.

Сумісне застосування натще одноразової дози препарату Ібранс та багаторазових доз інгібітору протонної помпи рабепразолу натще знижувало  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  на 62 % та 80 % відповідно, порівняно з одноразовим застосуванням препарату Ібранс окремо. Тому Ібранс слід приймати з харчовими продуктами, краще під час їди (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

З огляду на зменшений вплив на рН шлунка антагоністів рецепторів  $H_2$  та місцевих антацидів, порівняно з інгібіторами протонної помпи, очікується, що вплив цих лікарських засобів на експозицію палбоциклібу за умови застосування після їди буде відсутнім.

#### Вплив палбоциклібу на фармакокінетику інших препаратів

Палбоцикліб є слабким часозалежним інгібітором CYP3A за умови прийому щоденної дози 125 мг у рівноважному стані. Одночасне багаторазове застосування палбоциклібу та мідазоламу підвищувало значення  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  мідазоламу на 61 % та 37 % відповідно, порівняно із застосуванням мідазоламу окремо.

Може бути потрібне зниження дози чутливих субстратів CYP3A із вузьким терапевтичним індексом (наприклад алфентанілу, циклоспорину, дигідроерготаміну, ерготаміну, еверолімусу, фентанілу, пімозиду, хінідину, сиролімусу та такролімусу), оскільки препарат Ібранс може підвищувати їх експозицію.

#### Можливі лікарські взаємодії між палбоциклібом і летрозолом

Дані, отримані у клінічному дослідженні за участю пацієнтів із раком молочної залози, продемонстрували відсутність взаємодії між палбоциклібом та летрозолом при їх сумісному застосуванні.

#### Вплив тамоксифену на експозицію палбоциклібу

Дані дослідження за участю здорових добровольців-чоловіків показали, що експозиція палбоциклібу при одночасному застосуванні однієї дози палбоциклібу з багаторазовими дозами тамоксифену була зіставною з отриманою при монотерапії палбоциклібом.

#### Лікарські взаємодії між палбоциклібом і фулвестрантом

Дані, отримані в клінічному дослідженні за участю пацієнтів з раком молочної залози, продемонстрували, що клінічно значуща взаємодія між палбоциклібом та фулвестрантом при одночасному застосуванні цих лікарських засобів відсутня.

#### Можливі лікарські взаємодії між палбоциклібом і пероральними контрацептивами

Дослідження лікарських взаємодій палбоциклібу з пероральними контрацептивами не проводилися (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Дослідження застосування з транспортерами *in vitro*

На основі даних, отриманих у *in vitro* дослідженнях, очікується, що палбоцикліб пригнічує активність транспортерів Р-глікопротеїну (Р-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами Р-gp (наприклад з дигоксином, дабігатраном, колхіцином) або BCRP (наприклад з правастатином, розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції.

На підставі даних *in vitro*, палбоцикліб може пригнічувати поглинання транспортерів органічних катіонів ОСТ1, а потім – збільшувати експозицію лікарських засобів – субстратів цих транспортерів (наприклад метформіну).

### **Особливості застосування**

#### **Жінки в пре/перименопаузному періоді**

Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів ароматази. Дослідження проводились лише для комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом жінок в пре/перименопаузному періоді у поєднанні з агоністом ЛГРГ.

#### **Критичне вісцеральне захворювання**

Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним вісцелярним захворюванням не досліджувались (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### **Гематологічні порушення**

У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Слід здійснювати відповідний контроль (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

#### **Інфекції**

Оскільки Ібранс чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій.

Повідомлялося про вищі рівні інфекцій у пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях, у порівнянні з пацієнтами відповідної групи порівняння. Інфекції 3 і 4 ступеня виникали відповідно у 4,5 % і 0,7 % пацієнтів, які отримували Ібранс в будь-якій комбінації (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно контролювати пацієнтів щодо виникнення симптомів інфекції та лікувати відповідно до рекомендацій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки.

#### **Порушення функції печінки**

Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

#### **Порушення функції нирок**

Оскільки дані відсутні, Ібранс слід призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

#### **Одночасне застосування з інгібіторами або індукторами СYP3A4**

Потужні інгібітори СYP3A4 можуть призвести до підвищення токсичності препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів СYP3A з палбоциклібом. Одночасне застосування слід розглядати тільки після ретельної оцінки потенційної користі і ризику. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування препарату Ібранс із потужним інгібітором СYP3A, дозу препарату Ібранс слід знизити до 75 мг один раз на добу. Після припинення застосування потужного інгібітору дозу препарату Ібранс слід збільшити (по закінченні 3–5 періодів напіврозпаду інгібітору) до тієї дози, яку приймали до початку застосування потужного інгібітору СYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування індукторів СYP3A може привести до ослаблення дії палбоциклібу, а згодом – до втрати ефективності. Тому слід уникати одночасного застосування палбоциклібу з потужними індукторами СYP3A4. Коригування дози не потрібне при застосуванні палбоциклібу з помірними індукторами СYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### **Жінки репродуктивного віку або їх партнери**

Жінки репродуктивного віку або їх партнери-чоловіки повинні використовувати високоефективні методи контрацепції при застосуванні препарату Ібранс (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Лактоза

Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

##### Жінки репродуктивного віку/Контрацепція

Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

##### Вагітність

Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Ібранс не рекомендується застосовувати вагітним і жінкам репродуктивного віку без використання протизаплідних засобів.

##### Годування груддю

Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом.

##### Фертильність

У доклінічних дослідженнях репродуктивності не виявлено впливу на естральний цикл (у самиць шурів) або спарювання та фертильність у шурів (чоловічої або жіночої статі). Проте клінічних даних щодо впливу палбоциклібу на фертильність у людей немає. Грунтуючись на даних щодо впливу на репродуктивну систему у самців (дегенерація сім'яних каналців, епідидимальна гіпоспермія, знижена концентрація та рухливість сперматозоїдів, знижена секреція простати), отриманих у доклінічних дослідженнях безпеки, фертильність у самців може бути порушена при застосуванні палбоциклібу. Тому чоловікам слід розглянути доцільність консервації сперми до початку застосування препарату Ібранс.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*

Препарат Ібранс має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Проте через ризик виникнення втомлюваності протягом лікування препаратом Ібранс слід рекомендувати пацієнтам бути обережними під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози***

Лікування препаратом Ібранс має ініціюватись та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

##### Дози

Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою (режим 3/1), щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії.

При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг перорально 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозолу. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом і

летрозолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ (див. розділ «Особливості застосування»).

При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, яку застосовують в 1-й, на 15-й і 29-й день лікування, а потім – 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики.

Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату Ібранс приблизно в один і той самий час кожного дня. Якщо у пацієнта виникло блювання або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час.

#### Зміна дози

Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості.

Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози, наведених в таблицях 5, 6 і 7 (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Таблиця 5. Рекомендована модифікація дози препарату Ібранс у разі виникнення побічних реакцій

Рівень дози	Доза
Рекомендована доза	125 мг/добу
Перше зниження дози	100 мг/добу
Друге зниження дози	75 мг/добу*

\*Якщо необхідне подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування.

До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові.

Пацієнтам, у яких спостерігається нейтропенія максимум ступеня 1 або 2 протягом перших 6 циклів, слід проводити загальний аналіз крові для наступних циклів кожні 3 місяці, перед початком циклу або у разі клінічної потреби.

Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)  $\geq 1000/\text{мм}^3$  і тромбоцитів  $\geq 50000/\text{мм}^3$ .

Таблиця 6. Модифікація дози препарату Ібранс і лікування. Гематологічна токсичність

Ступінь тяжкості за СТСАЕ	Модифікації дози
Ступінь 1 або 2	Корекція дози не потрібна.
Ступінь 3 <sup>a</sup>	<p><u>Перший день циклу</u> Призупинити застосування препарату Ібранс до відновлення до стану зі ступенем тяжкості реакцій <math>\leq 2</math>, та повторно виконати загальний аналіз крові протягом 1 тижня. Після відновлення до стану зі ступенем тяжкості реакцій <math>\leq 2</math> розпочати наступний цикл, застосовуючи <i>таку саму дозу</i>.</p> <p><u>15-й день перших 2 циклів</u> При стані зі ступенем тяжкості реакцій 3, продовжити застосування препарату Ібранс в поточній дозі до завершення циклу та повторити загальний аналіз крові на день 22. При стані зі ступенем тяжкості реакцій 4 на день 22, див. модифікацію дози для ступеня 4. Слід розглянути можливість зниження дози у день 1 наступних</p>

	циклів у разі тривалого (>1 тижня) відновлення після нейтропенії ступеня 3 або рецидивної нейтропенії ступеня 3.
Ступінь 3 АКН <sup>b</sup> (<1000 до 500/мм <sup>3</sup> ) з лихоманкою $\geq 38,5$ °C та/або інфекція	В будь-який час: Припинити застосування препарату Ібранс до відновлення стану зі ступенем тяжкості реакцій $\leq 2$ . Відновити застосування на рівні наступної більш низької дози.
Ступінь 4 <sup>a</sup>	В будь-який час: Припинити застосування препарату Ібранс до відновлення стану зі ступенем тяжкості реакцій $\leq 2$ . Відновити застосування на рівні наступної більш низької дози.

Визначення ступеня відповідно до СТСАЕ 4.0.

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів; СТСАЕ – Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій; НМН – нижня межа норми.

<sup>a</sup> Стосується всіх гематологічних побічних реакцій, крім лімфопенії (якщо вона не пов'язана з клінічними явищами, наприклад опортуністичними інфекціями).

<sup>b</sup> АКН: ступінь 1: АКН < НМН – 1500/мм<sup>3</sup>; ступінь 2: АКН 1000 – < 1500/мм<sup>3</sup>;

ступінь 3: АКН 500 – < 1000/мм<sup>3</sup>; ступінь 4: АКН <500/мм<sup>3</sup>.

Таблиця 7. Модифікація дози препарату Ібранс і лікування. Негематологічна токсичність

Ступінь тяжкості за СТСАЕ	Модифікації дози
Ступінь 1 або 2	Корекція дози не потрібна.
Негематологічна токсичність ступеня $\geq 3$ (якщо зберігається незважаючи на лікування)	Припинити застосування, поки симптоми не відновляться до: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ступеня <math>\leq 1</math>;</li> <li>• ступеня <math>\leq 2</math> (якщо не враховувати фактор ризику для пацієнта)</li> </ul> Відновити застосування на рівні наступної більш низької дози.

Визначення ступеня відповідно до СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ = Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій.

#### Особливі популяції

##### *Пацієнти літнього віку*

Літнім пацієнтам (у віці від 65 років) корекція дози препарату Ібранс не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

##### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня (клас А і В за Чайлд-Пью) корекція дози препарату Ібранс не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлд-Пью) рекомендовано застосовувати дозу 75 мг 1 раз на день за схемою 3/1 (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

##### *Порушення функції нирок*

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого, помірного або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну [CrCl]  $\geq 15$  мл/хв) корекція дозування препарату Ібранс не потрібна. Даних для надання рекомендацій щодо корекції дози препарату пацієнтам, яким потрібний гемодіаліз, недостатньо (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

#### Спосіб застосування

Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснуті або мають інші пошкодження.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям не встановлені. Дані відсутні.

#### **Передозування**

У разі передозування палбоциклібом можуть виникати шлунково-кишкові (наприклад нудота, блювання) і гематологічні токсичні ефекти (наприклад нейтропенія). Слід провести загальну підтримуючу терапію.

#### **Побічні реакції**

##### Короткий огляд профілю безпеки

Загальний профіль безпеки препарату Ібранс ґрунтується на об'єднаних даних, отриманих від 872 пацієнтів, які отримували палбоцикліб у поєднанні з гормональною терапією (N = 527 в комбінації з летрозолом і N = 345 в комбінації з фулвестрантом) в рандомізованих клінічних дослідженнях при HR-позитивному, HER2-негативному поширеному або метастатичному раку молочної залози.

Найбільш поширені побічні реакції ( $\geq 20\%$ ) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 2\%$ ) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, анемія, підвищена втомлюваність та інфекції.

Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 34,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації.

Застосування препарату було остаточно припинений внаслідок виникнення побічних реакцій у 4,1 % пацієнтів, які отримували препарат Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації.

##### Табличний огляд побічних реакцій

В таблиці 8 наведено побічні реакції, про які повідомлялося в ході 3 рандомізованих досліджень. Медіана тривалості лікування палбоциклібом становила 12,7 місяця.

У таблиці 9 наведені відхилення лабораторних показників, які спостерігалися у ході 3 рандомізованих досліджень.

Побічні реакції наводяться за класом системи органів і частотою. Частота визначається як: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ); поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) і непоширені ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

Таблиця 8. Побічні реакції, про які повідомлялося в ході 3 рандомізованих досліджень (N=872)

Клас системи органів Частота Побічна реакція <sup>a</sup>	Всі ступені, n (%)	Ступінь 3, n (%)	Ступінь 4, n (%)
Інфекції та інвазії <i>Дуже поширені</i> Інфекції <sup>b</sup>	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Порушення з боку крові і лімфатичної системи <i>Дуже поширені</i> Нейтропенія <sup>c</sup> Лейкопенія <sup>d</sup> Анемія <sup>e</sup>	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0) 14 (1,6)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6) 10 (1,1)	88 (10,1) 5 (0,6) 2(0,2) 3 (0,3) 1 (0,1)

Тромбоцитопенія <sup>f</sup> <i>Поширені</i> Фебрильна нейтропенія			
Розлади метаболізму та харчування <i>Дуже поширені</i> Зниження апетиту	138 (15,8)	7(0,8)	0 (0,0)
Порушення з боку нервової системи <i>Поширені</i> Дисгевзія	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Порушення з боку органів зору <i>Поширені</i> Нечіткість зору Підвищене слюзовиділення Сухість очей	38 (4,4) 50 (5,7) 31 (3,6)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Порушення з боку органів дихальної системи, грудної клітки і середостіння <i>Поширені</i> Носова кровотеча	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Шлунково-кишкові розлади <i>Дуже поширені</i> Стоматит <sup>g</sup> Нудота Діарея Бльовання	252 (28,9) 298 (34,2) 214 (24,5) 149 (17,1)	6 (0,7) 3 (0,3) 9 (1,0) 4 (0,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини <i>Дуже поширені</i> Висип <sup>h</sup> Алопеція <i>Поширені</i> Суха шкіра	144 (16,5) 226 (25,9) 82 (9,4)	6 (0,7) Н/З 0 (0,0)	0 (0,0) Н/З 0 (0,0)
Загальні розлади і стан на ділянці застосування <i>Дуже поширені</i> Втомлюваність Астенія Пірексія	342 (39,2) 112 (12,8) 108(12,4)	20 (2,3) 12 (1,4) 1 (0,1)	2 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)
Лабораторні дослідження <i>Поширені</i> Підвищення рівня АЛТ Підвищення рівня АСТ	70 (8,0) 75 (8,6)	15 (1,7) 22 (2,5)	1 (0,1) 0 (0,0)

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; N(n) – кількість пацієнтів; Н/З – не застосовується.

<sup>a</sup> Зазначено переважні терміни (ПТ) для явищ відповідно до MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Всі ПТ, що відносяться до класу системи органів: інфекції і інвазії.

<sup>c</sup> У т.ч.: нейтропенія, знижена кількість нейтрофілів.

<sup>d</sup> У т.ч.: лейкопенія, знижена кількість лейкоцитів.

<sup>e</sup> У т.ч.: анемія, зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту.

<sup>f</sup> У т.ч.: тромбоцитопенія, знижена кількість тромбоцитів.

<sup>g</sup> У т.ч.: афтозний стоматит, хейліт, глосит, глосоденія, виразки у ротовій порожнині, запалення слизових оболонок, біль у ротовій порожнині, орофаренгіальний дискомфорт, орофаренгіальний біль, стоматит.

<sup>h</sup> У т.ч.: висип, макулопапульозний висип, висип зі свербіжем, еритематозний висип, папульозний висип, дерматит, вугреподібний дерматит, токсичні шкірні висипання.

Таблиця 9. Відхилення лабораторних показників, які спостерігалися у ході 3 рандомізованих досліджень (N=872)

Відхилення лабораторних показників	Ібранс з летрозолом або фулвестрантом			Групи порівняння*		
	Всі ступені %	Ступінь 3 %	Ступінь 4 %	Всі ступені %	Ступінь 3 %	Ступінь 4 %
Зниження числа лейкоцитів	97.2	39.6	0.9	25.5	0.2	0.2
Зниження числа нейтрофілів	95.5	55.9	10.4	17.2	1.1	0.6
Анемія	78.6	4.8	н/з	40.5	2.2	н/з
Зниження числа тромбоцитів	62.6	1.6	0.6	12.7	0.2	0.0
Підвищення рівня АСТ	48.4	3.3	0.0	40.8	1.9	0.0
Підвищення рівня АЛТ	40.8	2.2	0.1	31.1	0.2	0.0

АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; N – кількість пацієнтів; н/з – не застосовно.

Примітка: ступінь тяжкості відхилення визначено відповідно до шкали СТСАЕ 4.0. Національного інституту раку США (NCI)

\* летрозол або фулвестрант

#### Опис окремих побічних реакцій

У цілому про нейтропенію будь-якого ступеня повідомлялось у 703 (80,6 %) пацієнтів, які отримували Ібранс незалежно від комбінації, про нейтропенію 3 ступеня повідомлялось у 482 (55,3 %) пацієнтів і про нейтропенію 4 ступеня повідомлялось у 88 (10,1 %) хворих (див. таблицю 8).

В 3 рандомізованих клінічних дослідженнях медіана часу до першого епізоду нейтропенії будь-якого ступеня становила 15 днів (13–317), медіана тривалості нейтропенії 3 ступеня і вище – 7 днів.

Про виникнення фебрильної нейтропенії повідомлялося у 0,9 % пацієнтів, які отримували Ібранс у поєднанні з фулвестрантом, і у 2,1 % пацієнтів, які отримували палбоцикліб в комбінації з летрозолом.

Про виникнення фебрильної нейтропенії повідомлялося у 2 % пацієнтів, які отримували Ібранс протягом усієї клінічної програми.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі нижче 30 °С.



**Упаковка.** По 7 капсул у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

**Дата останнього перегляду.** 17.10.2019