

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

### ИТУЛСИ

**Регистрационный номер:** ЛП-003878

**Торговое название:** Итулси

**Международное (непатентованное) название (МНН):** палбоциклиб

**Лекарственная форма:** капсулы

#### **Состав**

1 капсула содержит:

**действующее вещество:** палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая 111,550 мг/ 148,733 мг /185,917 мг, лактозы моногидрат 55,775 мг/ 74,367 мг/ 92,958 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 16,200 мг / 21,600 мг/ 27,000 мг, кремния диоксид коллоидный 6,075 мг/ 8,100 мг/ 10,125 мг, магния стеарат 5,400 мг/ 7,200 мг/ 9,000 мг.

#### **Состав желатиновой капсулы:**

Дозировка 75 мг: корпус капсулы – желатин 35,46 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,05 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,39 мг, титана диоксид (E171) 0,70 мг; крышечка капсулы - желатин 23,64 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,04 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,26 мг, титана диоксид (E171) 0,46 мг.

Дозировка 100 мг: корпус капсулы – желатин 44,18 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,07 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,48 мг, титана диоксид (E171) 0,87 мг; крышечка капсулы - желатин 29,40 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,21 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,21 мг, титана диоксид (E171) 0,58 мг.

Дозировка 125 мг: корпус капсулы – желатин 55,71 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,39 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,39 мг, титана диоксид (E171) 1,11 мг; крышечка капсулы - желатин 37,14 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,26 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,26 мг, титана диоксид (E171) 0,74 мг.

**Состав чернил:** шеллак глазурь ~45 % (содержит 20 % сложных эфиров) в этаноле 51,990%, титана диоксид 30,000%, аммиака раствор 28 % 2,000%, пропиленгликоль 1,000%, бутанол 1,000%, симетикон 0,010%.

## **Описание**

Дозировка 75 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 2 с крышечкой и корпусом светло-оранжевого цвета и с надписями белого цвета: «PBC 75» на корпусе и «Pfizer» на крышечке. Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок.

Дозировка 100 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 1 с корпусом светло-оранжевого цвета с надписью белого цвета «PBC 100» и крышечкой светло-красно-коричневого цвета с надписью белого цвета «Pfizer». Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок.

Дозировка 125 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 0 с крышечкой и корпусом светло-красно-коричневого цвета и с надписями белого цвета: «PBC 125» на корпусе и «Pfizer» на крышечке. Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы.

**Код АТХ: L01XE33**

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

Палбоциклиб представляет собой принимаемый перорально, высоко селективный, обратимый низкомолекулярный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав множества сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. 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.

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

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 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.

### ***Фармакокинетика***

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

### ***Всасывание***

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 приема 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 менял 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 %).

#### *Метаболизм*

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 сульфирование, 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 кажущегося 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, получивших разовую пероральную дозу [<sup>14</sup>C]-палбоциклиба, среднее количество от 91,6 % от суммарной введенной радиоактивно меченой дозы было выведено через 15 дней; основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % от дозы), и 17,5 % дозы выводилось через почки. Выведенный в неизменном виде палбоциклиб, составлял в кале и моче 2,3 % и 6,9 % введенной 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 на экспозицию палбоциклиба.

#### *Применение у детей*

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

#### *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<sub>inf</sub>) снижалась на 17 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и увеличивалась на 34 % и на 77 % у пациентов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Пиковая экспозиция свободного палбоциклиба (свободная C<sub>max</sub>) 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 аспартатаминотрансфераза (АСТ)  $>$  ВГН или общий билирубин  $> 1,0-1,5 \times$  ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба.

#### *Нарушение функции почек*

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различными степенями нарушения функции почек показывают, что общая экспозиция палбоциклиба ( $AUC_{inf}$ ) 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 скорректированную величину интервала QT было оценено используя согласованные во времени электрокардиограммы оценивающие изменения исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с раком молочной железы. Палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1).

### **Показания к применению**

Препарат Итулси в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-):

- в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии
- в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию

У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (ЛГРГ).

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата;
- необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось);
- беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

## **С осторожностью**

Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени.

Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения палбоциклиба у беременных женщин не проводилось. Учитывая данные, полученные на животных и механизм действия палбоциклиба, препарат может оказывать негативное воздействие на плод при применении у беременных женщин.

Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста не использующие 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 или в течение 97 дней после ее завершения у женщин и мужчин соответственно.

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку молока, выявлению присутствия препарата в грудном молоке или его воздействия на вскармливаемых грудным молоком детей у человека не проводились. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Итулси 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 проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом.

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).

В сочетании с летрозолом в дозе 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла. У женщин в пре- или перименопаузе назначение палбоциклиба в комбинации с летрозолом всегда необходимо сочетать с применением агониста ЛГРГ (см. раздел «Особые указания»).

В сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время лечения палбоциклибом в сочетании с фулвестрантом, женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой.

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

### **Модификации дозы**

Модификация дозы препарата Итулси рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (также разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).



**Таблица 1.** Рекомендуемые модификации дозы препарата Итулси в случае нежелательных явлений

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

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

**Таблица 2.** Модификация дозы препарата Итулси при развитии гематологической токсичности<sup>a</sup>

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Итулси и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Степень тяжести по СТСАЕ	Модификации дозы
1-я или 2-я степень	Коррекции дозы препарата не требуется.
3-я степень <sup>a</sup>	<p>1-ый день цикла:</p> <p>Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести <math>\leq 2</math> и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до <math>\leq 2</math>, начать следующий цикл <i>в прежней дозе</i>.</p> <p>15-ый день первых двух циклов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Если на 15 день степень тяжести – 3, продолжайте прием Итулси в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день.</li> <li>• Если на 22 день степень тяжести – 4, См. раздел «4-я степень» ниже</li> </ul> <p>Следует оценить необходимость снижения дозы при</p>

	длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии.
3-я степень АЧН <sup>б</sup> (500 – < 1000 мм <sup>3</sup> ) + лихорадка $\geq 38,5$ °С и/или инфекция	В любое время: Необходимо отменить препарат Итулси до разрешения симптоматики до уровня $\leq 2$ . Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.
4-я степень <sup>а</sup>	В любое время: Необходимо отменить препарат Итулси до разрешения симптоматики до уровня $\leq 2$ . Возобновить терапию со следующей более низкой дозы.

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0 (1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм<sup>3</sup>; 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм<sup>3</sup>; 3 степень – 500 – < 1000 мм<sup>3</sup>; 4 степень – < 500 мм<sup>3</sup>).

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

<sup>а</sup> Таблица относится ко всем гематологическим реакциям за исключением лимфопении (если она не относится к клиническим проявлениям, например, оппортунистических инфекций).

<sup>б</sup> АЧН: 1 степень – АЧН < НГН – 1500/мм<sup>3</sup>, 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм<sup>3</sup>; 3 степень – 500 – < 1000 мм<sup>3</sup>; 4 степень – < 500 мм<sup>3</sup>

**Таблица 3.** Модификация дозы препарата Итулси при развитии негематологической токсичности

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

Степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0.

### Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СУР3А

Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента СУР3А и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента СУР3А.

Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента СУР3А, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента СУР3А прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента СУР3А дозу препарата Итулси следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента СУР3А).

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

#### ***Особые группы пациентов***

##### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).

##### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность препарата Итулси у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены.

##### *Нарушение функции печени*

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Итулси у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел «Фармакокинетика»).

##### *Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК  $\geq 15$  мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления

каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

### **Побочное действие**

В рамках клинических исследований снижение дозы в связи с развитием нежелательных явлений любой степени тяжести проводилось у 15,2 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Полная отмена препарата, связанная с развитием нежелательных явлений, была отмечена у 3,3 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии.

Ниже перечислены побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований.

**Таблица 4.** Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях

<b>Класс систем органов</b>	<b>Очень часто ≥ 1/10</b>	<b>Часто ≥ 1/100 и &lt; 1/10</b>	<b>Нечасто ≥ 1/1000 и &lt; 1/100</b>
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Инфекции <sup>а</sup>		
<i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i>	Нейтропения <sup>б</sup> Лейкопения <sup>в</sup> Тромбоцитопения <sup>г</sup> Анемия <sup>д</sup>		Фебрильная нейтропения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Нечеткость зрения Увеличенное слезотечение Сухость глаз	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Пониженный аппетит		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Дисгевзия	
<i>Нарушения со стороны</i>		Носовое	

<i>дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		кровотечение	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Стоматит <sup>е</sup> Тошнота Диарея Рвота Запор		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь <sup>ж</sup> Алопеция	Сухость кожных покровов	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</i>	Утомляемость Общая слабость Гипертермия		
<i>Лабораторные показатели</i>		Увеличение АЛТ Увеличение АСТ	

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

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.

Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были 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 препарат Итулси в любой комбинации.

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

Самыми частыми ( $\geq 1\%$ ) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, 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%).

### **Передозировка**

Антидот палбоциклиба неизвестен.

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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

*Препараты, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба в плазме крови*

#### Ингибиторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 200 мг итраконазола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводили к увеличению  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  палбоциклиба

приблизительно на 87 % и 34 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Следует избегать одновременного 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, теллапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок.

*Препараты, которые могут снизить концентрации палбоциклиба в плазме крови*

#### Индукторы изофермента CYP3A

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 600 мг рифампицина (мощный индуктор CYP3A) с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводил к снижению  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  палбоциклиба на 85 % и 70 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Данные исследования взаимодействия, 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 одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты Зверобоя продырявленного.

Одновременный прием умеренных индукторов CYP3A (модафинил) может снизить содержание палбоциклиба в плазме крови у здоровых добровольцев на 32 %. Умеренные ингибиторы CYP3A (например, бозентан, эфавиренц, этравирин, модафинил и нафциллин) можно применять одновременно с палбоциклибом только когда этого невозможно избежать. Коррекции дозы не требуется.

#### Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока

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

Учитывая сниженный эффект антагонистов H<sub>2</sub> рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, не имеется клинически значимого эффекта ИПП,

антагонистов H<sub>2</sub> рецепторов или местных антацидов на экспозицию палбоциклиба после приема пищи.

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ИПП рабепразола натошак снижал AUC<sub>inf</sub> и C<sub>max</sub> палбоциклиба на 62 % и 80 % соответственно по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба в виде монотерапии.

#### *Влияние препарата Итулси 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 одновременный прием мидазолама с многократными дозами палбоциклиба приводил к повышению значений AUC<sub>inf</sub> и C<sub>max</sub> мидазолама на 61 % и 37 % соответственно по сравнению с приемом мидазолама в виде монотерапии.

Доза препаратов с узким терапевтическим индексом (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус), должна быть уменьшена, поскольку препарат Итулси может увеличить их содержание.

*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 одновременном 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, соматично), белка резистентности рака молочной железы (BCRP, соматично), 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.

#### **Особые указания**

##### *Женщины в пре- или перименопаузе*

При назначении препарата Итулси в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста ЛГРГ.

##### *Висцеральный криз*

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

##### *Нейтропения*

В клинических исследованиях препарата Итулси наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов.

У пациентов принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (Paloma-1, Paloma-2) или фулвестрантом (Paloma-3) отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % соответственно.

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

Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Итулси и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов 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 «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

#### *Инфекции*

Поскольку препарат Итулси 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 препарат Итулси с летрозолом или фулвестрант (54,7%) по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (36,9%). У 4, 5% и 0,7% пациентов, получающих палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получающими соответствующий препарат сравнения (2,5 % и 0% соответственно).

Следует проводить мониторинг состояния пациентов с целью выявления симптомов инфекции. При необходимости следует назначить соответствующую лекарственную терапию (см. раздел «Побочное действие»).

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

#### *Нарушение функции печени*

Препарат Итулси 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 «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

#### *Нарушение функции почек*

Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

#### *Одновременная терапия ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4*

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

При одновременном назначении индукторов изофермента CYP3A может ослабевать воздействие палбоциклиба и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать одновременного применения палбоциклиба и сильных индукторов изофермента CYP3A4. При одновременном применении палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### *Легочная эмболия*

В клинических исследованиях были отмечены случаи легочной эмболии в большей степени у пациентов, получавших препарат Итулси с летрозолом (5 %) по сравнению с пациентами, получающими летрозол в виде монотерапии. Необходимо проведение мониторинга пациентов с целью выявления симптомов легочной эмболии и, в случае необходимости, соответствующая лекарственная терапия.

#### *Репродуктивная функция*

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

Женщины, способные к деторождению, которые получают этот препарат или их партнеры мужского пола должны использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

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

## **Форма выпуска**

Капсулы 75 мг, 100 мг и 125 мг.

По 21 капсуле в ПЭВП флаконе с полипропиленовой крышкой, предохраняющей от вскрытия детьми. Горлышко флакона запечатано защитным диском из фольги.

По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 7 капсул в блистере из ПВХ/ПХТФЭ/ПВХ и алюминиевой фольги.

3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Срок годности**

3 года.

Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067