

**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 циклінзалежної кінази (CDK). Код АТХ L01E F01.

## **Фармакологічні властивості**

### *Фармакодинаміка*

#### Механізм дії

Палбоцикліб є високоселективним оборотним інгібітором циклінзалежної кінрази (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. Однак у ході подальшого дослідження на свіжих зразках пухлин не було виявлено жодного зв'язку між експресією RB1 та відповіддю пухлини. Також не спостерігалось жодного причинно-наслідкового зв'язку при вивченні відповіді на лікування палбоциклібом *in vivo* на моделях ксенотрансплантатів пухлин, отриманих у пацієнтів (моделі PDX). Наявні клінічні дані представлено нижче (див. Клінічна ефективність і безпека).

#### 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 променевій терапії з лікувальною метою, або за участю жінок з метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували системного лікування поширеного захворювання.

Загалом 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, перикарда, 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 (ВБП), 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.

На дату проведення зрізу даних 26 лютого 2016 р. 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. Після додаткового 15-місячного періоду подальшого спостереження (дата проведення зрізу даних - 31 травня 2017 р.) виконано оновлений аналіз первинної і вторинних кінцевих точок. Загалом було зареєстровано 405 явищ ВБП: 245 явищ (55,2 %) у групі палбоциклібу й летрозолу та 160 явищ (72,1 %) у групі препарату порівняння. Результати вивчення ефективності на основі первинного й оновленого аналізів з урахуванням даних дослідження PALOMA-2, за оцінками дослідника та незалежного експертного комітету, наведено в таблиці 1.

| Таблиця 1. Дослідження PALOMA-2 (вибірка «пацієнти, яким призначено лікування»): Результати оцінки ефективності на дати проведення зрізу даних для первинного й оновленого аналізів |                                                               |                                       |                                                               |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Показник                                                                                                                                                                            | Первинний аналіз<br>(дата зрізу даних -<br>26 лютого 2016 р.) |                                       | Оновлений аналіз<br>(дата зрізу даних -<br>31 травня 2017 р.) |                                       |
|                                                                                                                                                                                     | ІБРАНС<br>плюс летрозол<br>(N = 444)                          | Плацебо<br>плюс летрозол<br>(N = 222) | ІБРАНС<br>плюс летрозол<br>(N = 444)                          | Плацебо<br>плюс летрозол<br>(N = 222) |
| <b>Виживаність без прогресування за оцінкою дослідника</b>                                                                                                                          |                                                               |                                       |                                                               |                                       |
| Кількість випадків<br>(%)                                                                                                                                                           | 194 (43,7)                                                    | 137 (61,7)                            | 245 (55,2)                                                    | 160 (72,1)                            |
| Медіана ВБП<br>[місяців (95 % ДІ)]                                                                                                                                                  | 24,8 (22,1; НО)                                               | 14,5 (12,9; 17,1)                     | 27,6 (22,4; 30,3)                                             | 14,5 (12,3; 17,1)                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                       |                   |                                    |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|
| Співвідношення ризиків [(95 % ДІ) та р-значення]                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,576 (0,463; 0,718),<br>p < 0,000001 |                   | 0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001 |                   |
| Виживаність без прогресування за оцінкою незалежного комітету                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |                   |                                    |                   |
| Кількість випадків (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 152 (34,2)                            | 96 (43,2)         | 193 (43,5)                         | 118 (53,2)        |
| Медіана ВБП [місяців (95 % ДІ)]                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30,5 (27,4; НО)                       | 19,3 (16,4; 30,6) | 35,7 (27,7; 38,9)                  | 19,5 (16,6; 26,6) |
| Співвідношення ризиків (95 % ДІ) і одностороннє р-значення                                                                                                                                                                                                                                             | 0,653 (0,505; 0,844),<br>p = 0,000532 |                   | 0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012 |                   |
| ОВ* [% (95 % ДІ)]                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 46,4 (41,7; 51,2)                     | 38,3 (31,9; 45,0) | 47,5 (42,8; 52,3)                  | 38,7(32,3; 45,5)  |
| ОВ* (прояви захворювання, що можуть бути виміряні) [% (95% ДІ)]                                                                                                                                                                                                                                        | 60,7 (55,2; 65,9)                     | 49,1 (41,4; 56,9) | 62,4 (57,0; 67,6)                  | 49,7 (42,0; 57,4) |
| ЧКВ* [% (95 % ДІ)]                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 85,8 (82,2; 88,9)                     | 71,2 (64,7; 77,0) | 85,6 (82,0; 88,7)                  | 71,2 (64,7; 77,0) |
| N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; НО – не піддається оцінюванню; ОВ – об’єктивна відповідь; ЧКВ – частота клінічної відповіді; ВБП – виживаність без прогресування.<br>*Вторинні кінцеві точки ефективності на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей згідно з 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, про що свідчать результати первинного й оновленого аналізів.

На дату проведення зрізу даних 31 травня 2017 р. це зниження ризику на користь групи застосування палбоциклібу та летрозолу й надалі спостерігалось в таких підгрупах: (1) пацієнти з вісцеральними метастазами (СР 0,62 [95 % ДІ: 0,47; 0,81], медіана виживаності без прогресування [мВБП] 19,3 місяця порівняно з 12,3 місяця, або без вісцеральних метастазів (СР 0,50 [95 % ДІ: 0,37; 0,67], мВБП 35,9 місяця порівняно із 17,0 місяця) та (2) пацієнти тільки із захворюваннями кісток (СР 0,41 [95 % ДІ: 0,26; 0,63], мВБП 36,2 місяця порівняно з 11,2 місяця) або пацієнти із захворюваннями не тільки кісток (СР 0,62 [95 % ДІ: 0,50; 0,78], мВБП 24,2 місяця порівняно з 14,5 місяця). Аналогічно зниження ризику прогресування захворювання або смерті в групі палбоциклібу в комбінації з летрозолом спостерігалось у 512 пацієнтів, у яких було отримано позитивний результат імуногістохімічного (ІГХ) аналізу пухлини на експресію білка Rb (СР 0,543 [95 % ДІ: 0,433; 0,681], мВБП 27,4 місяця порівняно з 13,7 місяця). Для 51 пацієнта з відсутністю експресії Rb, підтвердженою ІГХ дослідженням, різниця між групами терапії палбоциклібом в комбінації з летрозолом та плацебо в комбінації з летрозолом не була статистично значущою (СР 0,868 [95 % ДІ: 0,424; 1,777], мВБП 23,2 порівняно з 18,5 місяця).

Додаткові показники ефективності (об'єктивна відповідь і час до першої відповіді пухлини [ЧПВ]), які оцінювалися в підгрупах пацієнтів з вісцеральним захворюванням або без нього,

станом на дату проведення зрізу даних 31 травня 2017 р. наведено в таблиці 2.

| Таблиця 2. Результати дослідження PALOMA-2 щодо ефективності у пацієнтів з вісцеральним та невісцеральним захворюванням (пацієнти Intent-to-Treat, станом на дату проведення зрізу даних 31 травня 2017 р.) |                                      |                                       |                                      |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Показник                                                                                                                                                                                                    | Вісцеральне захворювання             |                                       | Невісцеральне захворювання           |                                       |
|                                                                                                                                                                                                             | ІБРАНС<br>плюс летрозол<br>(N = 214) | Плацебо<br>плюс летрозол<br>(N = 110) | ІБРАНС<br>плюс летрозол<br>(N = 230) | Плацебо<br>плюс летрозол<br>(N = 112) |
| ОВ [% (95 % ДІ)]                                                                                                                                                                                            | 59,8<br>(52,9; 66,4)                 | 46,4<br>(36,8; 56,1)                  | 36,1<br>(29,9; 42,7)                 | 31,3<br>(22,8; 40,7)                  |
| ЧПВ, медіана [місяців<br>(діапазон)]                                                                                                                                                                        | 5,4<br>(2,0; 30,4)                   | 5,3<br>(2,6; 27,9)                    | 3,0<br>(2,1; 27,8)                   | 5,5<br>(2,6; 22,2)                    |
| N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; ОВ – об'єктивна відповідь на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей згідно з RECIST 1.1.; ЧПВ – час до першої відповіді пухлини.              |                                      |                                       |                                      |                                       |

Станом на дату проведення оновленого аналізу медіана часу від рандомізації до другої лінії подальшої терапії становила 38,8 місяця в групі палбоциклібу в комбінації з летрозолом і 28,8 місяця в групі плацебо в комбінації з летрозолом, СР 0,73 (95 % ДІ: 0,58; 0,91).

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 після завершення 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 ЛГРГ 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], 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 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 європеоїдної 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, частоту клінічної відповіді, загальну виживаність (3В), 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 Хейбіттла – 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.

Після подальшого спостереження (середній час – 45 місяців) був проведений остаточний аналіз 3В на основі 310 випадків (60 % рандомізованих пацієнтів). Різниця в медіанній 3В становила 6,9 місяця між групою палбоциклібу в комбінації з фулвестрантом та групою плацебо в комбінації з фулвестрантом; цей результат не був статистично значущим відповідно до попередньо визначеного (однобічного) рівня значущості 0,0235. У групі плацебо в комбінації з фулвестрантом 15,5 % рандомізованих пацієнтів отримували палбоцикліб та інші інгібітори циклінзалежної кінази як подальше лікування після прогресування захворювання.

Результати щодо ВБП, оцінюваної дослідником, та остаточні дані щодо 3В, отримані в дослідженні PALOMA-3, представлено в таблиці 3.

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

| Показник                                  | 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) |
| <b>Загальна виживаність (ЗВ), остаточні дані<br/>(дата зрізу даних — 13 квітня 2018 р.)</b> |                                                 |                   |
| Кількість випадків (%)                                                                      | 201 (57,9)                                      | 109 (62,6)        |
| Медіана [місяців (95 % ДІ)]                                                                 | 34,9 (28,8; 40,0)                               | 28,0 (23,6; 34,6) |
| Співвідношення ризиків (95 % ДІ) і р-значення <sup>†</sup>                                  | 0,814 (0,644; 1,029)<br>p = 0,0429 <sup>*</sup> |                   |

ЧКВ – частота клінічної відповіді; ДІ – довірчий інтервал; N – кількість пацієнтів; ОВ – об'єктивна відповідь.

Вторинні кінцеві точки ефективності на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей згідно з RECIST 1.1.

\* Не має статистичної значущості.

<sup>†</sup> Однобічне р-значення, отримане на основі логарифмічного рангового критерію, зі стратифікацією за наявністю вісцеральних метастазів та чутливості до попередньої ендокринної терапії на момент рандомізації.

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 у 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)

| Показник                             | Вісцеральне захворювання         |                                   | Невісцеральне захворювання       |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                      | Ібранс<br>фулвестрант<br>(N=206) | Плацебо<br>фулвестрант<br>(N=105) | Ібранс<br>фулвестрант<br>(N=141) | Плацебо<br>фулвестрант<br>(N=69) |
| ОВ [% (95 % ДІ)]                     | 35,0 (28,5; 41,9)                | 13,3 (7,5; 21,4)                  | 13,5 (8,3; 20,2)                 | 14,5 (7,2;<br>25,0)              |
| ЧПВ, медіана [місяців<br>(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 його 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 затримувало 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'єктну та внутрішньосуб'єктну 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 ~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 [ $^{14}\text{C}$ ] палбоциклібу у дозі 125 мг у людини основними метаболічними шляхами палбоциклібу були окислення та сульфування, 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, 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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 віком < 18 років не оцінювалась.

### Порушення функції печінки

Дані, отримані у дослідженні фармакокінетики за участю суб'єктів з різними рівнями функції печінки, свідчать про зниження експозиції незміненого палбоциклібу (незмінений  $AUC_{inf}$ ) на 17 % у суб'єктів з легким порушенням функції печінки (клас А за Чайлдом – П'ю) та підвищення на 34 % і 77 % у суб'єктів з помірним (клас В за Чайлдом – П'ю) і тяжким (клас С за Чайлдом – П'ю) порушенням функції печінки відповідно, у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією печінки. Максимальне значення експозиції незміненого палбоциклібу (незмінений  $C_{max}$ ) 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  $\leq$  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 участю суб'єктів з різними рівнями функції нирок, свідчать про підвищення загальної експозиції палбоциклібу ( $AUC_{inf}$ ) на 39 %, 42 % та 31 % при легкому ( $60 \text{ мл/хв} \leq \text{кліренс креатиніну} < 90 \text{ мл/хв}$ ), помірному ( $30 \text{ мл/хв} \leq \text{кліренс креатиніну} < 60 \text{ мл/хв}$ ) та тяжкому ( $\text{кліренс креатиніну} < 30 \text{ мл/хв}$ ) порушенні функції нирок відповідно, у порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 90 \text{ мл/хв}$ ). 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 участю 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 участю 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 перименопаузі і перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютетінізуючого гормон-релізінгового гормону (ЛГРГ).

### **Протипоказання**

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять зв'язок (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*

Одночасне 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 палбоциклібу у дозі 125 мг окремо.

Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A, в тому числі з кларитроміцином, індінавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нефазодоном, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, телапревіром, 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 звиробом 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 (ІПП) 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 їхню 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 їхньому 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 їхній терапевтичний ефект і побічні реакції.

На підставі даних *in vitro*, палбоцикліб може пригнічувати поглинання транспортерів органічних катіонів OCT1, 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 вісцеральним 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»).

#### Інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ) / пневмоніт

Тяжкі, небезпечні для життя або летальні випадки ІХЛ та/або пневмоніту можуть виникати у пацієнтів, які отримують препарат Ібранс у комбінації з ендокринною терапією.

У клінічних дослідженнях (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) у 1,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс, були зареєстровані ІХЛ/пневмоніт будь-якого ступеня тяжкості, у 0,1 % – 3 ступеня, а явищ 4 ступеня чи летальних випадків не спостерігалось. Крім того, випадки ІХЛ/пневмоніту, у тому числі летальні, були зареєстровані в післяреєстраційний період (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення симптомів з боку легень, які вказують на ІХЛ/пневмоніт (таких як гіпоксія, кашель, задишка). Якщо у пацієнта з'явилися нові або посилилися вже існуючі респіраторні симптоми й підозрюється розвиток ІХЛ/пневмоніту, слід негайно призупинити застосування препарату Ібранс та направити пацієнта на обстеження. Пацієнтам із тяжкою ІХЛ або пневмонітом застосування препарату Ібранс необхідно повністю припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### 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 5,6 % і 0,9 % пацієнтів, які отримували Ібранс в будь-якій комбінації (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно контролювати стан 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 CYP3A4

Потужні інгібітори CYP3A4 можуть призвести до підвищення токсичності препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A з палбоциклібом. Одночасне застосування слід розглядати тільки після ретельної оцінки потенційної користі і ризику. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування препарату Ібранс із потужним інгібітором CYP3A, 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 CYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування індукторів СУРЗА може привести до ослаблення дії палбоциклібу, а згодом – до втрати ефективності. Тому слід уникати одночасного застосування палбоциклібу з потужними індукторами СУРЗА4. Коригування дози не потрібне при застосуванні палбоциклібу з помірними індукторами СУРЗА (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Жінки репродуктивного віку або їхні партнери

Жінки репродуктивного віку або їхні 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, загальною лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

#### Натрій

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на капсулу, тобто практично не містить натрію.

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

#### Жінки репродуктивного віку/контрацепція жінок і чоловіків

Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їхні 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 щурів) або спарювання та фертильність у щурів (чоловічої або жіночої статі). Проте

клінічних даних щодо впливу палбоциклібу на фертильність у людей немає. Ґрунтуючись 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 інгібітор ароматази слід застосовувати за схемою, зазначеною в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом та інгібітором ароматази 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><br/>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><br/>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.<br/>При стані зі ступенем тяжкості реакцій 4 на день 22 див. модифікацію дози для ступеня 4.<br/>Слід розглянути можливість зниження дози у день 1 наступних циклів у разі тривалого (<math>&gt;1</math> тижня) відновлення після нейтропенії ступеня 3 або рецидивної нейтропенії ступеня 3.</p> |

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ступінь 3<br>АКН <sup>b</sup> (<1000 до<br>500/мм <sup>3</sup> ) з<br>лихоманкою $\geq 38,5$ °C<br>та/або інфекція | В будь-який час:<br>Припинити застосування препарату Ібранс до відновлення стану зі<br>ступенем тяжкості реакцій $\leq 2$ . Відновити застосування на рівні<br>наступної більш низької дози. |
| Ступінь 4 <sup>a</sup>                                                                                             | В будь-який час:<br>Припинити застосування препарату Ібранс до відновлення стану зі<br>ступенем тяжкості реакцій $\leq 2$ . Відновити застосування на рівні<br>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<br>ступеня $\geq 3$ (якщо зберігається,<br>незважаючи на лікування) | Припинити застосування, поки симптоми не<br>відновляться до:<br>· ступеня $\leq 1$ ;<br>· ступеня $\leq 2$ (якщо не враховувати фактор ризику<br>для пацієнта)<br>Відновити застосування на рівні наступної більш низької<br>дози. |

Визначення ступеня відповідно до СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ - Загальні критерії термінології для класифікації побічних реакцій.

Пацієнтам із тяжкими формами інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) / пневмоніту застосування препарату Ібранс слід повністю припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

#### 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 Чайлдом – П'ю) корекція дози препарату Ібранс не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом – П'ю) 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 і підліткам (віком < 18 років) 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, діарею, алопецію і тромбоцитопенію. Найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 2\%$ ) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, інфекції, анемія, збільшення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищена втомлюваність і збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ).

Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 38,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації.

Застосування препарату було остаточно припинено внаслідок виникнення побічних реакцій у 5,2 % пацієнтів, які отримували 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 за даними зведеного набору даних на момент проведення остаточного аналізу загальної виживаності (ЗВ) становила 14,8 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<br>Частота<br>Побічна реакція <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | Всі ступені,<br>n (%)                                            | Ступінь 3,<br>n (%)                                          | Ступінь 4,<br>n (%)                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Інфекції та інвазії<br>Дуже поширені<br>Інфекції <sup>b</sup>                                                                                                                                                    | 516 (59,2)                                                       | 49 (5,6)                                                     | 8 (0,9)                                               |
| Порушення з боку крові і лімфатичної системи<br>Дуже поширені<br>Нейтропенія <sup>c</sup><br>Лейкопенія <sup>d</sup><br>Анемія <sup>e</sup><br>Тромбоцитопенія <sup>f</sup><br>Поширені<br>Фебрильна нейтропенія | 716 (82,1)<br>424 (48,6)<br>258 (29,6)<br>194 (22,2)<br>12 (1,4) | 500 (57,3)<br>254 (29,1)<br>45 (5,2)<br>16 (1,8)<br>10 (1,1) | 97 (11,1)<br>7 (0,8)<br>2 (0,2)<br>4 (0,5)<br>2 (0,2) |
| Розлади метаболізму та харчування<br>Дуже поширені<br>Зниження апетиту                                                                                                                                           | 152 (17,4)                                                       | 8 (0,9)                                                      | 0 (0,0)                                               |
| Порушення з боку нервової системи<br>Поширені<br>Дисгевзія                                                                                                                                                       | 79 (9,1)                                                         | 0 (0,0)                                                      | 0 (0,0)                                               |

|                                                                           |            |          |         |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|----------|---------|
| Порушення з боку органів зору                                             |            |          |         |
| Поширені                                                                  |            |          |         |
| Нечіткість зору                                                           | 48 (5,5)   | 1 (0,1)  | 0 (0,0) |
| Підвищене слюзовиділення                                                  | 59 (6,8)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| Сухість очей                                                              | 36 (4,1)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння |            |          |         |
| Поширені                                                                  |            |          |         |
| Носова кровотеча                                                          | 77 (8,8)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| ІХЛ/пневмоніт <sup>*,1</sup>                                              | 12 (1,4)   | 1 (0,1)  | 0 (0,0) |
| Шлунково-кишкові розлади                                                  |            |          |         |
| Дуже поширені                                                             |            |          |         |
| Стоматит <sup>g</sup>                                                     | 264 (30,3) | 8 (0,9)  | 0 (0,0) |
| Нудота                                                                    | 314 (36,0) | 5 (0,6)  | 0 (0,0) |
| Діарея                                                                    | 238 (27,3) | 9 (1,0)  | 0 (0,0) |
| Блювання                                                                  | 165 (18,9) | 6 (0,7)  | 0 (0,0) |
| Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини                            |            |          |         |
| Дуже поширені                                                             |            |          |         |
| Висип <sup>h</sup>                                                        | 158 (18,1) | 7 (0,8)  | 0 (0,0) |
| Алопеція                                                                  | 234 (26,8) | Н/З      | Н/З     |
| Суха шкіра                                                                | 93 (10,7)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| Непоширені                                                                |            |          |         |
| Шкірний червоний вовчак                                                   | 1 (0,1)    | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| Загальні розлади і стан на ділянці застосування                           |            |          |         |
| Дуже поширені                                                             |            |          |         |
| Втомлюваність                                                             | 362 (41,5) | 23 (2,6) | 2 (0,2) |
| Астенія                                                                   | 118 (13,5) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| Пірексія                                                                  | 115 (13,2) | 1 (0,1)  | 0 (0,0) |
| Лабораторні дослідження                                                   |            |          |         |
| Дуже поширені                                                             |            |          |         |
| Підвищення рівня АЛТ                                                      | 92 (10,6)  | 18 (2,1) | 1 (0,1) |
| Підвищення рівня АСТ                                                      | 99 (11,4)  | 25 (2,9) | 0 (0,0) |

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

\*Побічна реакція на лікарський засіб (ПРЛ), зареєстрована у післяреєстраційний період.

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

<sup>b</sup> Всі ПТ, що стосуються 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, орофарингеальний дискомфорт, орофарингеальний біль, стоматит.

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

<sup>i</sup> Випадки ІХЛ/пневмоніту включають будь-які зареєстровані повідомлення, зазначені переважними термінами словника MedDRA за стандартизованим запитом «інтерстиціальна хвороба легень» (вузький пошук).

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          | 97,4                                  | 41,8        | 1,0         | 26,2              | 0,2         | 0,2         |
| Зниження числа нейтрофілів         | 95,6                                  | 57,5        | 11,7        | 17,0              | 0,9         | 0,6         |
| Анемія                             | 80,1                                  | 5,6         | н/з         | 42,1              | 2,3         | н/з         |
| Зниження числа тромбоцитів         | 65,2                                  | 1,8         | 0,5         | 13,2              | 0,2         | 0,0         |
| Підвищення рівня АСТ               | 55,5                                  | 3,9         | 0,0         | 43,3              | 2,1         | 0,0         |
| Підвищення рівня АЛТ               | 46,1                                  | 2,5         | 0,1         | 33,2              | 0,4         | 0,0         |

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

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

\* Летрозол або фулвестрант.

#### Опис окремих побічних реакцій

Загалом про нейтропенію будь-якого ступеня повідомлялось у 716 (82,1 %) пацієнтів, які отримували Ібранс незалежно від комбінації, про нейтропенію 3 ступеня повідомлялось у 500 (57,3 %) пацієнтів і про нейтропенію 4 ступеня повідомлялось у 97 (11,1 %) 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 1,7 % 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.