

Итулси- Itulsi/Ибранс -Ibrans (Палбоциклиб)

Лечение HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации ингибитором ароматазы в качестве первичной эндокринной терапии у женщин в постменопаузе, или с фулвестрантом у женщин с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

Владелец регистрационного удостоверения: WYETH HOLDINGS LLC (США)

Произведено: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND, GmbH (Германия)

Код АТХ: L01XE33 (Palbociclib)

Активное вещество: палбоциклиб (palbociclib) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Итулси

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, с крышечкой и корпусом светло-красно-коричневого цвета и с надписями белого цвета: «PBC 125» на корпусе и «Pfizer» — на крышечке; содержимое капсулы — порошок от почти белого до желтого цвета.

	1 капс.
палбоциклиб	125 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 185.917 мг, лактозы моногидрат — 92.958 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 27 мг, кремния диоксид коллоидный — 10.125 мг, магния стеарат — 9 мг.

Состав корпуса желатиновой 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.

Состав крышечки желатиновой 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 — 51.99%, титана диоксид — 30%, изопропанол — 14%, аммиака раствор 28% — 2%, пропиленгликоль — 1%, бутанол — 1%, симетикон — 0.01%.

7 шт. — блистеры из ПВХ/ПХТФЭ/ПВХ и алюминиевой фольги (3) — пачки картонные.

21 шт. — флаконы из ПЭВП (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы

Фармакологическое действие

Ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и киназы CDK4/6 являются компонентами нисходящих сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. In vitro палбоциклиб снижал пролиферацию клеточных линий эстрогенпозитивного (ER+) рака молочной железы, блокируя переход клеток из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Комбинированная обработка клеточных линий рака молочной железы палбоциклибом и антиэстрогенами приводила к снижению фосфорилирования ретинобластомного протеина (Rb) и, как следствие, к снижению экспрессии и сигналинга E2F и к выраженной блокировке роста по сравнению с обработкой клеточных линий каждым препаратом по отдельности. Комбинированная обработка клеточных линий ER-позитивного рака молочной железы палбоциклибом и антиэстрогенами in vitro приводила к ускорению старения клеток по сравнению с обработкой каждым веществом в отдельности, которое сохранялось до 6 дней после прекращения воздействия, и было более выраженным при продолжении обработкой антиэстрогеном. Исследования in vivo с использованием

ксенотрансплантационных моделей из полученных от пациентов клеток ER-позитивного рака молочной железы показали, что комбинация палбоциклиба и летрозола усиливала ингибирование фосфорилирования Rb, нисходящего сигналинга и роста опухоли по сравнению с монотерапией каждым препаратом по отдельности.

Фармакокинетика

После приема внутрь средняя C_{max} палбоциклиба, как правило, достигается через 6-12 ч (T_{max}). При дозе 125 мг средняя абсолютная биодоступность составляет 46%. В целом, AUC и C_{max} в диапазоне доз от 25 мг до 225 мг возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после многократного приема препарата 1 раз/сут. При многократном приеме палбоциклиба 1 раз/сут происходит кумуляция палбоциклиба, при этом медиана коэффициента кумуляции составляет 2.4 (диапазон 1.5-4.2).

По сравнению с приемом утром натощак средние показатели AUC_{inf} и C_{max} палбоциклиба в популяции увеличивались на 21% и 38%, соответственно, при приеме с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров (приблизительно от 800 до 1000 калорий, из них 150, 250 и 500-600 калорий приходились на белки, углеводы и жиры соответственно); на 12% и 27% соответственно — при приеме с низкокалорийной пищей с низким содержанием жиров (приблизительно от 400 до 500 калорий, из них 120, 250 и 28-35 калорий приходились на белки, углеводы и жиры соответственно); и на 13% и 24%, соответственно, когда прием пищи нормальной калорийности и с умеренным содержанием жиров (приблизительно от 500 до 700 калорий, из них 75-105, 250-350 и 175-245 калорий приходились на белки, углеводы и жиры, соответственно) осуществлялся за 1 ч до приема и через 2 ч после приема палбоциклиба.

Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло примерно 85%, при этом в диапазоне концентраций 500-5000 нг/мл зависимости от концентрации активного вещества не наблюдалось. Средняя доля несвязанной фракции (f_u) палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* увеличивалась постепенно с ухудшением функции печени. Не наблюдалось очевидной тенденции относительно изменения среднего

значения f_u палбоциклиба в плазме крови человека *in vivo* с ухудшением функции почек. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (V_z/F) составляло 2583 л с коэффициентом вариации (КВ) 26%.

Исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что у человека палбоциклиб подвергается биотрансформации в печени. После однократного перорального приема 125 мг палбоциклиба, меченного [^{14}C], основные пути метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфонирование, а второстепенные — ацилирование и глюкуронирование. Палбоциклиб был основным соединением, высвободившимся из состава препарата и циркулирующим в плазме крови (23%). Основным циркулирующим метаболитом являлся глюкуронидный конъюгат палбоциклиба, хотя на его долю в экскретах приходилось всего 1.5% принятой дозы препарата. Палбоциклиб подвергался интенсивному метаболизму, при этом на долю неизмененного препарата приходилось 2.3% и 6.9% радиоактивности в кале и моче, соответственно. Основным метаболитом лекарственного вещества, обнаруживаемым в кале, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, на долю которого приходилось 26% введенной дозы препарата. Исследования *in vitro* на гепатоцитах человека, цитозольной и S9 фракции печени, а также с рекомбинантными ферментами SULT показали, что в метаболизме палбоциклиба задействованы главным образом ферменты CYP3A и SULT2A1.

У пациенток с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее кажущегося перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63.1 л/ч (КВ 29%), а средний (\pm стандартное отклонение) $T_{1/2}$ из плазмы крови равнялся 29 ч \pm 5 ч. У 6 здоровых добровольцев мужского пола после однократного перорального приема меченного [^{14}C] палбоциклиба, медиана общей введенной радиоактивной дозы, составлявшая 91.6%, была выведена за 15 дней; основным путем элиминации было выведение с калом (74.1% дозы), и 17.5% — с мочой. Большая часть активного вещества выводилась в виде метаболитов.

Результаты фармакокинетического исследования у пациентов с различным функциональным состоянием печени показывают, что значение несвязанного AUC_{inf} палбоциклиба уменьшался на 17% у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлда-Пью) и

увеличивалось на 34% и 77% у пациентов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлда-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлда-Пью) степени тяжести, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальным функциональным состоянием печени. Значение несвязанного C_{max} палбоциклиба увеличивалось на 7%, 38% и 72% при нарушении функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальным функциональным состоянием печени.

Нарушение функции почек. Результаты фармакокинетического исследования у пациентов с различным функциональным состоянием почек показывают, что значение AUC_{inf} палбоциклиба увеличивалось на 39%, 42% и 31% при легком ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 90 \text{ мл/мин}$), среднем ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$) и тяжелом ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) нарушении функции почек, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальным функциональным состоянием почек. Пиковая экспозиция палбоциклиба (C_{max}) увеличивалась на 17%, 12% и 15% при нарушении функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, соответственно, по сравнению с субъектами с нормальным функциональным состоянием почек.

Данные доклинической безопасности

Изменения, обнаруженные в органах-мишенях, потенциально релевантные для людей, в исследованиях продолжительностью до 39 недель на крысах и собаках включали эффекты на гемато-лимфопоэтическую систему и половую систему самцов. Нарушения метаболизма глюкозы были связаны с изменениями в поджелудочной железе, что проявлялось вторичными эффектами на глазах, зубах, почках и жировой ткани в исследованиях продолжительностью ≥ 15 недель у крыс, а изменения костной ткани наблюдались у крыс только после 27 недель дозирования. Эти проявления системной токсичности регистрировали при клинически значимых воздействиях, основанных на данных AUC . Кроме того, влияние на сердечно-сосудистую систему (удлинение интервала QT_c , снижение ЧСС и увеличенный интервал RR и систолического давления) были обнаружены у собак при дозировании в 4 раза превышающем клиническую дозу, определяемую по C_{max} . Не была установлена обратимость эффектов на гомеостаз глюкозы, поджелудочную железу, глаза, почки и костную ткань после 12-недельного

периода последствия, в то время как зарегистрированное действие на гемато-лимфопоэтическую систему и половую систему самцов, зубы и жировую ткань было частично или полностью обратимым.

В 27-недельном токсикологическом исследовании при повторном введении препарата у крыс, не достигших половой зрелости на момент начала исследования, был выявлен измененный метаболизм глюкозы (глюкозурия, гипергликемия, снижение уровня инсулина), связанный с изменениями в поджелудочной железе (вакуолизация островковых клеток), глазах (катаракта, дегенерация хрусталика), почках (вакуолизации канальцев, хроническая прогрессирующая нефропатия) и жировой ткани (атрофия), и эти изменения наблюдались чаще у самцов, получавших препарат в дозах ≥ 30 мг/кг/сут (примерно в 11 раз выше воздействия у взрослого человека (AUC) при рекомендованной дозе). Некоторые из этих изменений (глюкозурия/гипергликемия, вакуолизация островковых клеток поджелудочной железы и вакуолизация почечных канальцев) наблюдались в 15-недельном токсикологическом исследовании с повторным введением препарата на крысах, но отличались более низкой частотой возникновения и степенью тяжести. Изменение метаболизма глюкозы или связанные изменения в поджелудочной железе, глазах, почках и жировой ткани не наблюдались в 27-недельном токсикологическом исследовании при повторном введении препарата у крыс, достигших половой зрелости на момент начала исследования, и в токсикологическом исследовании при повторном введении препарата длительностью до 39 недель у собак.

У крыс наблюдалось токсическое действие на зубы, не зависящее от изменения метаболизма глюкозы. Применение палбоциклиба в дозе 100 мг/кг/сут в течение 27 недель (воздействие приблизительно в 13 раз выше воздействия у взрослого человека (AUC) при рекомендуемой дозе) приводило к возникновению аномалий в растущих резцах (изменение цвета, дегенерация/некроз амелобластов, инфильтрация мононуклеарными клетками). Другие проявления токсичности, потенциально значимые для пациентов детского возраста, у молодых животных не изучались.

Палбоциклиб оценивали на предмет канцерогенности в 6-месячном исследовании трансгенных мышей и в двухлетнем исследовании крыс. Не было отмечено негативных эффектов, связанных с канцерогенностью у трансгенных мышей при применении в дозах 60 мг/кг/сут (доза препарата, не

вызывавшая наблюдаемого негативного влияния [NOEL] была приблизительно в 11 раз выше дозы для человека, используемой в стандартной практике, на основании AUC). Отмечавшиеся эффекты палбоциклиба, связанные с новообразованиями, включали увеличение числа опухолей из микроглиальных клеток центральной нервной системы у самцов при применении препарата в дозе 30 мг/кг/сут; у самок не отмечалось развития каких-либо новообразований при применении препарата в дозах до 200 мг/кг/сут. NOEL для канцерогенного эффекта палбоциклиба составляла 10 мг/кг/сут (приблизительно в 2 раза выше дозы, используемой в стандартной клинической практике у человека, на основании AUC) и 200 мг/кг/сут (приблизительно в 4 раза выше дозы, используемой в стандартной клинической практике у человека, на основании AUC) у самцов и самок, соответственно.

Палбоциклиб индуцировал микроядра через анэугенетический механизм в клетках яичников китайских хомячков *in vitro* и в костном мозге самцов крыс при применении в дозах 100 мг/кг/сут и более. Концентрация препарата, не вызывавшая наблюдаемого негативного влияния, была в 7 раз выше концентрации препарата у человека при применении в стандартных клинических дозах, на основании AUC.

На основании неклинических исследований на крысах и собаках считается, что палбоциклиб способен нарушать репродуктивную функцию и плодовитость у мужчин.

С палбоциклибом связывают следующие эффекты на яички, эпидидимис, простату и семенной пузырек: снижение массы органа, атрофия, дегенерация, гипоспермия, появление внутриканатикового клеточного детрита, снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, снижение секреции спермы. Эти явления были обнаружены у крыс и/или собак при субтерапевтических экспозициях или в 7 и более раз превосходящих клинические экспозиции при пересчете на человека, определенные на основе AUC, соответственно.

Частичная обратимость эффектов, оказываемых на мужские репродуктивные органы, наблюдалась у крыс и собак после 4- и 12-недельного периода отмены препарата, соответственно. Несмотря на зарегистрированные изменения репродуктивных органов самцов, не было обнаружено никакого

влияния на спаривание или фертильность у крыс-самцов при дозах воздействия, равных 13-кратной дозе клинического воздействия при пересчете на человека на основе AUC.

Палбоциклиб является обратимым ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6, которые обе участвуют в регуляции клеточного цикла. Поэтому у него может быть риск вредного воздействия на плод, если он используется во время беременности. Палбоциклиб оказался фетотоксичным для беременных животных. У крыс наблюдалась повышенная частота изменения скелета (увеличение частоты появления ребер на седьмом шейном позвонке) при удельной дозе ≥ 100 мг/кг/сут. Снижение веса тела плода наблюдалось при получении матерью токсической дозы 300 мг/кг/сут для крыс (в 3 раза превосходящая клинические экспозиции при пересчете на человека, определенные на основе AUC, соответственно), а увеличение частоты скелетных изменений, включая появление маленьких фаланг на передней конечности, наблюдалось при получении матерью токсической дозы 20 мг/кг/сут у кроликов (в 4 раза превосходящая клинические экспозиции при пересчете на человека, определенные на основе AUC, соответственно). В репродуктивных исследованиях на животных введение палбоциклиба беременным самкам крыс и кроликов во время органогенеза вызывало эмбриофетальную токсичность при уровнях экспозиции в материнском организме в ≥ 4 раз превышавших экспозицию, достигаемую при применении клинических доз препарата у человека (в перерасчете на AUC).

Показания активных веществ препарата Итулси

Лечение HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации ингибитором ароматазы в качестве первичной эндокринной терапии у женщин в постменопаузе, или с фулвестрантом у женщин с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.