Инструкция по применению
Итулси Капсулы 75 мг 21 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Германия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Палбоциклиб
Количество в упаковке: 21
Дозировка действующего вещества: 75 мг



Описание

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

Действующее вещество

Палбоциклиб

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 1 11,550 мг/ 148,733 мг /185,917 мг, лактозы моногидрат 55,775 мг/ 74,367 мг/ 92,958 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 16,200 мг / 21,600 мг/ 27,000 мг, кремния диоксид коллоидный 6,075 мг/ 8,100 мг/ 10,125 мг, магния стеарат 5,400 мг/ 7,200 мг/ 9,000 мг. Состав желатиновой капсулы: Дозировка 75 мг: корпус капсулы - желатин 35,46 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,05 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,39 мг, титана диоксид (Е171) 0,70 мг, крышечка капсулы - желатин 23,64 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,04 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,26 мг, титана диоксид (Е171) 0,46 мг. Дозировка 100 мг: корпус капсулы - желатин 44,18 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,07 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,48 мг, титана диоксид (Е171) 0,87 мг, крышечка капсулы - желатин 29,40 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,21 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,21 мг, титана диоксид (Е171) 0,58 мг. Дозировка 125 мг: корпус капсулы - желатин 55,71 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,39 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,39 мг, титана диоксид (Е171) 1,11 мг, крышечка капсулы - желатин 37,14 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,26 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,26 мг, титана диоксид (Е171) 0,74 мг. Состав чернил: шеллак глазурь ~45 % (содержит 20 % сложных эфиров) в этаноле 51,990%, титана диоксид 30,000%, аммиака раствор 28 % 2,000%, пропиленгликоль 1,000%, бутанол 1,000%, симетикон 0,010%.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетика палбоциклиба была описана на пациентах с солидными опухолями, включая распространенный рак молочной железы, и на здоровых добровольцах. Всасывание Значение максимальной концентрации (Cmax) палбоциклиба в целом достигается через 6-12 часов (Tmax) после перорального приема. Средняя абсолютная биодоступность палбоциклиба после перорального приема дозы 125 мг составляет 46 %. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг значения площади под кривой "концентрация время" (AUC) и Cmax в целом возрастают пропорционально дозе. Равновесное состояние достигалось в течение 8 дней после повторных приемов препарата один раз в сутки. При повторных приемах один раз в сутки происходит накопление палбоциклиба, при этом средний коэффициент накопления составляет 2,4 (диапазон: 1,5-4,2). Влияние приема пищи При приеме натощак приблизительно в 13 %

популяции всасывание и экспозиция палбоциклиба были очень низкими. Прием пищи повышал экспозицию палбоциклиба в малой группе популяции, но не менял экспозицию палбоциклиба до клинически значимого размера в остальной части популяции. По сравнению с приемом палбоциклиба утром натощак, значения AUCinf и Cmax палбоциклиба повышались на 21 % и 38 % при приеме с пищей с высоким содержанием жира, на 12 % и 27 % при приеме с пищей с низким содержанием жира и на 13 % и 24 %, если пищу с умеренным содержанием жира принимали за 1 час до и через 2 часа после приема палбоциклиба. Кроме того, прием пищи существенно снижал вариабельность результатов определения экспозиции палбоциклиба как между разными участниками, так и у одного и того же участника. Исходя из этих результатов, палбоциклиб следует принимать вместе с пищей. Распределение Связывание палбоциклиба с белками плазмы крови человека in vitro составляло примерно 85 %, при этом в диапазоне концентраций 500-5000 нг/мл зависимости от концентрации не наблюдалось. Среднее значение свободной фракции (fu) палбоциклиба в плазме крови человека in vivo увеличивалось при нарушении функции печени. Значимые изменения среднего значения fu палбоциклиба в плазме крови человека in vivo при нарушении функции почек отсутствовали. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения (Vz/F) составляло 2583 л (25 %). Метаболизм Исследования in vitro и in vivo свидетельствуют, что у человека палбоциклиб подвергается интенсивному метаболическому превращению в печени. После приема внутрь разовой дозы 125 мг [14C]-палбоциклиба у человека основные пути первичного метаболизма палбоциклиба включали окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование служили минорными путями. палбоциклиб был основным циркулирующим в плазме крови соединением, связанным с препаратом. Основным циркулирующим метаболитом был конъюгат палбоциклиба с глюкуроновой кислотой, хотя он составлял всего 1,5 % от введенной дозы в выделениях организма. Большинство материала было выведено как метаболиты. В кале основным компонентом, связанным с препаратом, был конъюгат палбоциклиба с сульфаминовой кислотой, который составлял 25,8 % от введенной дозы. Исследования in vitro с использованием гепатоцитов человека, цитозольной фракции и фракции S9 клеток печени и рекомбинантных ферментов сульфотрансфераз (SULT) показали, что в метаболизме палбоциклиба в основном участвуют изофермент CYP3A и SULT2A1. Элиминация У пациентов с распространенным раком молочной железы геометрическое среднее кажущегося перорального клиренса (CL/F) палбоциклиба составляло 63,08 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы крови равнялся 28,8 часа. У 6 здоровых добровольцев мужского пола, получивших разовую пероральную дозу [14C]-палбоциклиба, среднее количество от 91,6 % от суммарной введенной радиоактивно меченой дозы было выведено через 15 дней, основным путем элиминации было выведение через кишечник (74,1 % от дозы), и 17,5 % дозы

выводилось через почки. Выведенный в неизменном виде палбоциклиб, составлял в кале и моче 2,3 % и 6,9 % введенной дозы соответственно. Возраст, пол и масса тела На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа половая принадлежность не оказывала влияния на экспозицию палбоциклиба, а также возраст и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию палбоциклиба. Применение у детей Фармакокинетика палбоциклиба у пациентов в возрасте 18 лет и младше не исследовалась. Применение у пожилых пациентов Не было отмечено различий в безопасности или эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Нарушение функции печени Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различной степенью нарушения функции печени показывают, что экспозиция свободного палбоциклиба (свободная AUCinf) снижалась на 17 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и увеличивалась на 34 % и на 77 % у пациентов с нарушением функции печени умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Пиковая экспозиция свободного палбоциклиба (свободная Cmax) увеличивалась на 7 %, 38 % и 72 % при нарушении функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени соответственно, по отношению к пациентам с нормальной функцией печени. Кроме того, на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа данных 183 пациентов с распространенным онкологическим заболеванием, среди которых у 40 пациентов имелось легкое нарушение функции печени по классификации Национального института онкологии (общий билирубин ⩽ верхней границы нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) > ВГН или общий билирубин > 1,0-1,5 х ВГН при любом уровне АСТ), нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на фармакокинетику палбоциклиба. Нарушение функции почек Данные исследования фармакокинетики у пациентов с различными степенями нарушения функции почек показывают, что общая экспозиция палбоциклиба (AUCinf) увеличивалась на 39 %, 42 % и 31% при нарушении функции почек легкой (60 мл/мин ⩽КК Электрофизиология сердца Влияние палбоциклиба на коррегированную величину интервала QT было оценено используя согласованные во времени электрокардиограммы оценивающие изменения исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов с раком молочной железы. палбоциклиб не продлевал интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе в 125 мг в сутки (схема 3/1).

Показания

Препарат Итулси показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с: ингибитором ароматазы в качестве 1 -й линии терапии или фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

Способ применения и дозы

Препарат Итулси следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата. Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Итулси и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе, необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормон-высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой. Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом Итулси и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Модификации дозы Модификация дозы препарата Итулси рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (также разделы "Особые указания" и "Побочное действие"). Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы препарата Итулси в случае нежелательных явлений Уровень дозирования Доза Рекомендуемая доза 125 мг/сутки Первое снижение дозы 100 мг/сутки Второе снижение дозы 75 мг /сутки* * Если требуется снижение дозы ниже 75 мг/сутки, следует отменить прием

препарата. Таблица 2. Модификация дозы препарата Итулси при развитии гематологической токсичностиа Проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Итулси и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям. Степень тяжести по CTCAE Модификации дозы 1-я или 2-я степень Коррекции дозы препарата не требуется. 3-я степенья 1-ый день цикла: Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести ⩽ 2 и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до ⩽ 2, начать следующий цикл в прежней дозе. 15-ый день первых двух циклов: Если на 15 день степень тяжести - 3, продолжайте прием Итулси в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день. Если на 22 день степень тяжести - 4, См. раздел "4-я степень" ниже Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии. 3-я степень АЧНб (500 - В любое время: Необходимо отменить препарат Итулси до разрешения симптоматики до уровня ⩽ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы. 4-я степенья В любое время: Необходимо отменить препарат Итулси до разрешения симптоматики до уровня ⩽ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы. Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0 (1 степень - АЧН АЧН - абсолютное число нейтрофилов, CTCAE - Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), НГН - нижняя граница нормы. а Таблица относится ко всем гематологическим реакциям за исключением лимфопении (если она не относится к клиническим проявлениям, например, оппортунистических инфекций). б АЧН: 1 степень- АЧН Таблица 3. Модификация дозы препарата Итулси при развитии негематологической токсичности Степень тяжести по CTCAE Модификации дозы 1-я или 2-я степень Коррекции дозы препарата не требуется. Негематологические токсические явления ⩾ 3-й степени (если они сохраняются несмотря на проведенное лечение) Прекратить прием препарата до улучшения состояния до: ⩽ 1-й степени, ⩽ 2-й степени (если явления не представляют риска для безопасности пациента). Возобновите лечение с более низкой дозы. Степень тяжести указана в соответствии с CTCAE 4.0. CTCAE = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или

отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A. Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг один раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента CYP3A прекращено, по истечении 3-5 периодов полувыведения ингибитора изофермента CYP3A дозу препарата Итулси следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента CYP3A). Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется (см. раздел "Фармакокинетика"). Необходимо полностью отменить препарат Итулси у пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) или пневмонитом тяжелой степени (см. раздел "Особые указания"). Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. "Фармакокинетика"). Применение у детей Безопасность и эффективность препарата Итулси у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. Нарушение функции печени Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Итулси у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1 (см. раздел "Фармакокинетика"). Нарушение функции почек Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК ⩾15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (разделы "Фармакокинетика" и "Противопоказания").

Противопоказания

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения палбоциклиба у беременных женщин не проводилось. Учитывая данные, полученные на животных и механизм действия палбоциклиба, препарат может оказывать негативное воздействие на плод при применении у беременных женщин. Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста не использующие надежные методы контрацепции. Женщины, детородного возраста, принимающие этот препарат, или их партнеры,, должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и, по меньшей мере, в течение 21 дня или в течение 97 дней после ее завершения у женщин и мужчин соответственно. Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку молока, выявлению присутствия препарата в грудном молоке или его воздействия на вскармливаемых грудным молоком детей у человека не проводились. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью.

Побочные действия

В рамках клинических исследований снижение дозы в связи с развитием нежелательных явлений любой степени тяжести проводилось у 34,4 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Полная отмена препарата, связанная с развитием нежелательных явлений, была отмечена у 4,1 % пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Ниже перечислены побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований. Таблица 4. Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях Класс систем органов Очень часто ≥ 1/10 Часто ≥1/100 и Нечасто ≥1/1000 и Инфекционные и паразитарные заболевания Инфекциия Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы Нейтропенияб Лейкопенияв Тромбоцитопенияг Анемияд Фебрильная нейтропения Нарушения со стороны органа зрения Нечеткость зрения Увеличенное слезотечение Сухость глаз Нарушения со стороны обмена веществ и питания Пониженный аппетит Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Дисгевзия Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения ИЗЛ/пневмонит*"з Носовое кровотечение Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Стоматите Тошнота Диарея Рвота Запор Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Сыпьж Алопеция Сухость кожных покровов Общие нарушения и реакции в месте введения препарата Утомляемость Общая слабость Гипертермия Лабораторные показатели Увеличение АЛТ Увеличение АСТ АЛТ - аланинаминотрансфераза АСТ - аспартатаминотрансфераза ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких *

Нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде. Обобщенные термины: а Термин "инфекции" включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов "Инфекции и инвазии". б Термин "нейтропения" включает следующие ПТ: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов. в Термин "лейкопения" включает следующие ПТ: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови. г Термин "анемия" включает следующие ПТ: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита. д Термин "тромбоцитопения" включает следующие ПТ: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов. е Термин "стоматит" включает следующие ПТ: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит. ж Термин "сыпь" включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит. з Термин "ИЗЛ/пневмонит" включает любые зарегистрированные термины, которые являются частью стандартизированного запроса MedDRA Интерстициальное заболевание легких (узкий). Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алопеция и диарея. В клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3 снижение дозы препарата вследствие развития нежелательных реакций любой степени потребовалось 34,4% пациентов, получавших препарат Итулси в любой комбинации. Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 4,1% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации в клинических исследованиях Paloma-1, Paloma-2 и Paloma-3. Самыми частыми (≥ 1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, были инфекции (4,6 %) и фебрильная нейтропения (1,3%). Самыми частыми (≥ 1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, были инфекции (4,1 %) и нейтропения (1,2%).

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

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

времени ингибитор изофермента CYP3A. Препараты, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба в плазме крови Ингибиторы изофермента CYP3A Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 200 мг итраконазола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводили к увеличению AUCinf и Cmax палбоциклиба приблизительно на 87 % и 34 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Следует избегать одновременного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A включая, помимо прочих: ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок. Препараты, которые могут снижать концентрации палбоциклиба в плазме крови Индукторы изофермента CYP3A Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 600 мг рифампицина (мощный индуктор CYP3A) с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводил к снижению AUCinf и Cmax палбоциклиба на 85 % и 70 % соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Данные исследования взаимодействия, проведенного на здоровых добровольцах, показывают, что многократный прием 400 мг модафинила (умеренного ингибитора CYP3A) одновременно с однократным приемом 125 мг палбоциклиба снижает AUCinf и Cmax палбоциклиба на 32 % и 11 % соответственно по сравнению с однократным приемом 125 мг палбоциклиба. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты Зверобоя продырявленного. Одновременный прием умеренных индукторов CYP3A (модафинил) может снизить содержание палбоциклиба в плазме крови у здоровых добровольцев на 32 %. Умеренные ингибиторы CYP3A (например, бозентан, эфавиренц, этравирин, модафинил и нафциллин) можно применять одновременно с палбоциклибом только когда этого невозможно избежать. Коррекции дозы не требуется. Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ИПП рабепразола после приема пищи снижал Cmax палбоциклиба на 41 % и незначительно влиял на AUCinf (увеличивал на 13 %) по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба в виде монотерапии. Учитывая сниженный эффект антагонистов H2 рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, не имеется клинически значимого эффекта

ИПП, антагонистов Н2 рецепторов или местных антацидов на экспозицию палбоциклиба после приема пищи. Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ИПП рабепразола натощак снижал AUCinf и Cmax палбоциклиба на 62 % и 80 % соответственно по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба в виде монотерапии. Влияние препарата Итулси на другие лекарственные препараты Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесного состояния у человека обладает слабым ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A, зависящим от времени. В исследовании межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев одновременный прием мидазолама с многократными дозами палбоциклиба приводил к повышению значений AUCinf и Cmax мидазолама на 61 % и 37 % соответственно по сравнению с приемом мидазолама в виде монотерапии. Доза препаратов с узким терапевтическим индексом (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус), должна быть уменьшена, поскольку препарат Итулси может увеличить их содержание. In vitro палбоциклиб не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2,2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 и не является индуктором изоферментов CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 при концентрациях, используемых в клинической практике. Летрозол: в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы, было показано, что при совместном применении палбоциклиба и летрозола межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют. Фулвестрант: в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы, было показано, что при совместном применении палбоциклиба и фулвестранта межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют. Гозерелин: в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы, было показано, что при совместном применении палбоциклиба и гозерелина межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют. Тамоксифен: данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев мужского пола показали, что при одновременном применении разовой дозы палбоциклиба с многократными дозами тамоксифена и при применении палбоциклиба в виде монотерапии степени лекарственного воздействия палбоциклиба были сопоставимы. Исследования белков-переносчиков in vitro Исследования in vitro свидетельствуют, что палбоциклиб обладает слабо выраженной способностью ингибировать активность белков-переносчиков лекарственных веществ - Р-гликопротеина (P-gp, системно), белка резистентности рака молочной железы (BCRP, системно), переносчика органических анионов (OAT)1, OAT3, переносчика органических катионов (OCT)2, полипептида-переносчика

органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3 и белка-переносчика солей желчных кислот (B SEP) при концентрациях, применяемых в клинической практике. In vitro, палбоциклиб обладает способностью ингибировать OCT1 при концентрациях, применяемых в клинической практике так же как и способностью ингибировать P-gp и BCRP в желудочно-кишечном тракте в предполагаемой клинической дозе. Основываясь на данных полученных в исследованиях in vitro транспорт, опосредованный P-gp и BCRP маловероятно влияет на продолжительность абсорбции палбоциклиба при приеме внутрь в терапевтических дозах.

Особые указания

Женщины в пре- или перименопаузе При назначении препарата Итулси в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста ЛГРГ. Висцеральный криз Эффективность и безопасность палбоциклиба у пациентов с висцеральным кризом не изучалась. Нейтропения В клинических исследованиях препарата Итулси наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов. У пациентов принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (Paloma-1, Paloma-2) или фулвестрантом (Paloma-3) отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1 % и 10,6 % соответственно. Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (12- 700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3-й степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях. Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии препаратом Итулси и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям. Для пациентов, у которых развивается 3-я или 4-я степень нейтропении, рекомендуется прекращение приема препарата, снижение дозы или перенос приема в начальном цикле терапии. Необходимо осуществлять соответствующий мониторинг (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Побочное действие"). Интерстициальные заболевания легких /пневмонит Тяжелые, угрожающие жизни или фатальные случаи ИЗЛ и/или пневмонита могут возникнуть у пациентов, получающих лечение ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6, включая препарат Итулси в комбинации с

эндокринной терапией. В клинических исследованиях у 1?4 % пациентов, получавших лечение препаратом Итулси, были отмечены случаи ИЗЛ/пневмонита любой степени тяжести, у 0.1 % пациентов 3-й степени тяжести. Случаи 4-й степени тяжести или фатальные не были зарегистрированы. Дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита с летальным исходом наблюдались в пострегистрационном периоде (см. раздел "Побочное действие"). Необходимо наблюдать пациентов на предмет развития легочных симптомов, указывающих на наличие ИЗЛ/пневмонита (например, гипоксии, кашля, одышки). Пациенты, у которых впервые наблюдаются или ухудшаются респираторные симптомы, и у которых подозревается развитие ИЗЛ/пневмонита, следует незамедлительно приостановить применение препарата Итулси и оценить состояние пациента. Необходимо полностью отменить препарат Итулси у пациентов с ИЗЛ или пневмонитом тяжелой степени (см. раздел "Способ применения и дозы"). Инфекции Поскольку препарат Итулси обладает способностью подавлять функции костного мозга, он может быть причиной предрасположенности пациентов к инфекциям. Случаи инфекций любой степени тяжести в большей степени были отмечены у пациентов, получавших препарат Итулси в комбинации с летрозолом или фулвестрантом (54,7%) по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (36,9%). У 4, 5% и 0,7% пациентов, получавших палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3-й или 4-ой степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (2,5 % и 0% соответственно). При возникновении признаков или симптомов инфекции следует назначить соответствующую лекарственную терапию(см. раздел "Побочное действие"). Врачи должны проинформировать пациентов о необходимости срочно сообщать о любых эпизодах лихорадки. Нарушение функции печени Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Фармакокинетика"). Нарушение функции почек Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Фармакокинетика"). Одновременная терапия ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут привести к повышению токсичности (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A во время терапии палбоциклибом. Возможность одновременного применения следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если нельзя избежать одновременного назначения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, дозу препарата Итулси следует снизить до

75 мг один раз в сутки. Если одновременное применение сильного ингибитора прекращено, следует повысить дозу препарата Итулси (по истечении 3-5 периодов полувыведения ингибитора) до дозы, которую пациент принимал до начала терапии сильным ингибитором изофермента CYP3A (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). При одновременном назначении индукторов изофермента CYP3A может ослабевать воздействие палбоциклиба и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать одновременного применения палбоциклиба и сильных индукторов изофермента CYP3A4. При одновременном применении палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Репродуктивная функция Клинические данные о воздействии палбоциклиба на репродуктивную функцию у женщин отсутствуют. Мужчинам перед началом лечения препаратом Итулси следует рассмотреть возможность консервации спермы. Женщины, способные к деторождению, которые получают этот препарат или их партнеры мужского пола должны использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания").Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Исследования по влиянию препарата Итулси на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, которые при приеме препарата Итулси испытывают утомляемость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.