|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-ABM (L011138) |
| **МНН:** | абемациклиб |
| **Торговое название** | АБЕМАЦИКЛИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Гормон-рецептор-положительный (HR), отрицательный по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) местнораспространенный или метастатический рак молочной железы, рак молочной железы на ранних стадиях |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 28-авг-2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 23-мая-2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (964) 791-95-89.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc175755048)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 6](#_Toc175755049)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7](#_Toc175755050)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc175755051)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc175755052)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc175755053)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc175755054)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc175755055)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc175755056)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc175755057)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc175755058)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc175755059)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc175755060)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc175755061)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc175755062)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc175755063)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 15](#_Toc175755064)

[Список литературы 16](#_Toc175755065)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 17](#_Toc175755066)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 17](#_Toc175755067)

[2.1.1. Химическая формула 17](#_Toc175755068)

[2.1.2. Структурная формула 17](#_Toc175755069)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 17](#_Toc175755070)

[2.2. Лекарственная форма 18](#_Toc175755071)

[2.2.1. Название лекарственной формы 18](#_Toc175755072)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 18](#_Toc175755073)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 18](#_Toc175755074)

[2.2.4 Форма выпуска 23](#_Toc175755075)

[2.3 Правила хранения и обращения 23](#_Toc175755076)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 23](#_Toc175755077)

[2.3.2. Срок годности 23](#_Toc175755078)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 23](#_Toc175755079)

[Список литературы 23](#_Toc175755080)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 23](#_Toc175755081)

[Введение и резюме 23](#_Toc175755082)

[3.1 Доклиническая фармакология 25](#_Toc175755083)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc175755084)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 25](#_Toc175755085)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 26](#_Toc175755086)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 27](#_Toc175755087)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 27](#_Toc175755088)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 27](#_Toc175755089)

[3.2.1. Всасывание 28](#_Toc175755090)

[3.2.2. Распределение 28](#_Toc175755091)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 29](#_Toc175755092)

[3.2.4. Метаболизм 29](#_Toc175755093)

[3.2.5. Выведение 30](#_Toc175755094)

[3.3. Токсикологические исследования 32](#_Toc175755095)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 32](#_Toc175755096)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 32](#_Toc175755097)

[3.3.3. Генотоксичность 36](#_Toc175755098)

[3.3.4. Канцерогенность 36](#_Toc175755099)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 37](#_Toc175755100)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 37](#_Toc175755101)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 37](#_Toc175755102)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 37](#_Toc175755103)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 37](#_Toc175755104)

[3.3.5.5. Онтогенетическая токсичность 38](#_Toc175755105)

[3.3.6. Местная переносимость 38](#_Toc175755106)

[3.3.7. Токсикокинетика 38](#_Toc175755107)

[3.3.8. Прочие исследования 38](#_Toc175755108)

[3.3.8.1. Токсичность метаболитов 38](#_Toc175755109)

[3.3.8.4. Фототоксичность 39](#_Toc175755110)

[Список литературы 39](#_Toc175755111)

[Введение и резюме 39](#_Toc175755112)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 41](#_Toc175755113)

[4.1.1. Фармакокинетика 41](#_Toc175755114)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 51](#_Toc175755115)

[4.2. Безопасность и эффективность 52](#_Toc175755116)

[4.2.1. Клиническая эффективность 52](#_Toc175755117)

[4.2.1.1. Рак молочной железы, ранняя стадия 53](#_Toc175755118)

[4.2.1.2. Распространенный или метастатический рак молочной железы 55](#_Toc175755119)

[4.2.2. Клиническая безопасность 62](#_Toc175755120)

[4.2.2.2. Распространенный или метастатический рак молочной железы 63](#_Toc175755121)

[Список литературы 63](#_Toc175755122)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 64](#_Toc175755123)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 64](#_Toc175755124)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 66](#_Toc175755125)

[5.3. Инструкции для исследователя 73](#_Toc175755126)

[5.3.1. Показания к применению 73](#_Toc175755127)

[5.3.2. Противопоказания 73](#_Toc175755128)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 73](#_Toc175755129)

[5.3.4. Способ применения и дозы 74](#_Toc175755130)

[5.3.5. Побочное действие 79](#_Toc175755131)

[5.3.6. Передозировка 83](#_Toc175755132)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 83](#_Toc175755133)

[5.3.8. Особые указания 84](#_Toc175755134)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 86](#_Toc175755135)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 86](#_Toc175755136)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 89](#_Toc175755137)

**СПИСОК ТАБЛИЦ**

Таблица 2-1. Состав готовой лекарственной формы препарата DT-ABM во всех дозировках.

Таблица 2-2. Сопоставление составов препарата DT-ABM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Зенлистик (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия) в дозировке 200 мг.

Таблица 2-3. Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг в сравнении с препаратом Зенлистик, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

Таблица 3.1-1. Молекулярное сродства метаболитов абемациклиба к молекулам-мишеням.

Таблица 3.2-1. ФК показатели абемациклиба в плазме крови после однократного перорального или внутривенного введения самцам крыс (n = 3/группа) [2].

Таблица 3.2-2. Среднее связывание метаболитов с белками (% связывания) [2].

Таблица 3.2-3. Метаболизм LY2835219 после однократного перорального введения абемациклиба 10 мг/кг интактным крысам и 3 мг/кг собакам SD (% от общего исходного препарата и метаболитов) [2].

Таблица 3.3-1. Токсикологические данные, полученные в результате общих токсикологических исследований [2].

Таблица 4-1. Данные фармакокинетики абемациклиба после приема одной дозы.

Таблица 4.2-1. Сводные данные об эффективности в исследовании monarchE (популяция когорты 1) [1].

Таблица 4.2-2. Исследование MONARCH 3: краткий обзор данных по эффективности (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

Таблица 4.2-3. Исследование MONARCH 2: краткий обзор данных по эффективности (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

Таблица 4.2-4. Исследование MONARCH 2: краткий обзор общих данных о выживаемости (популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

Таблица 5-1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследовании III фазы по изучению ранней стадии рака молочной железы [monarchE (N = 2791)].

Таблица 5-2. Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях III фазы метастатического рака молочной железы (MONARCH2 и MONARCH3) при применении абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией (N=768).

Таблица 5-3. Коррекция дозы абемациклиба при развитии нежелательных реакций.

Таблица 5-4. Коррекция дозы абемациклиба при гематологической токсичности.

Таблица 5-5. Коррекция дозы абемациклиба при диарее.

Таблица 5-6. Коррекция дозы абемациклиба при гепатотоксичности.

Таблица 5-7. Коррекция дозы абемациклиба при интерстициальной легочной болезни/пневмоните.

Таблица 5-8. Коррекция дозы абемациклиба при явлениях венозной тромбоэмболии.

Таблица 5-9. Коррекция дозы абемациклиба при других проявлениях токсичности\*.

**СПИСОК РИСУНКОВ**

Рисунок 2-1. Структурная формула абемациклиба.

Рисунок 2-2. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в 0,01 М раствора хлороводородной кислоты (раствор по НД).

Рисунок 2-3. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в буферном растворе с pH 1,2.

Рисунок 2-4. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

Рисунок 2-5. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Рисунок 4.1-1. Среднее арифметическое (+СО) суммарная экскреция общей радиоактивности с мочой и калом в целом после перорального приема однократной дозы [14C]-LY2835219 в дозе 150 мг у здоровых участников [3].

Рисунок 4.1-2. Средние арифметические (+СО) концентрации абемациклиба (LY2835219), метаболитов и общей радиоактивности в плазме крови после приема внутрь однократной дозы 150 мг [14C]LY2835219 у здоровых участников. (LSN3106726=M20, LSN2839567=M2, LSN3106729=M18) [3].

Рисунок 4.1-3. Абемациклиб (LY2835219) и метаболиты выводятся с калом [в % от дозы] после однократного приема внутрь 150 мг абемациклиба, содержащего приблизительно 5 мкКи [14C]-абемациклиба у здоровых участников [3].

Рисунок 4.1-4. Средние арифметические профили зависимости концентрации абемациклиба в плазме крови от времени (левая панель) и общего количества испытуемых веществ (правая панель) после однократного применения только абемациклиба 50 мг или его применения с кларитромицином 500 мг в течение 12 часов.

Рисунок 4.1-5. Средние арифметические профили зависимости концентрации абемациклиба в плазме крови от времени (левая панель) и общего количества испытуемых веществ (правая панель) после однократного применения только абемациклиба 200 мг или его применения с рифампицином 600 мг один раз в сутки у здоровых участников.

Рисунок 4.1-6. Средние арифметические (+СО) профили зависимости концентрации лоперамида в плазме крови (верхний график) и N десметиллоперамида (нижний график) от времени после однократного приема внутрь лоперамида 8 мг по отдельности/лоперамида 8 мг + плацебо (черные символы) и лоперамида 8 мг + абемациклиб 400 мг (открытые символы) у здоровых добровольцев.

Рисунок 4.2-1. Исследование monarchE: график Каплана-Мейера для ВБИЗ (оценка исследователем, популяция когорты 1) [1].

Рисунок 4.2-2. Исследование MONARCH 3: график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

Рисунок 4.2-3. Исследование MONARCH 3: график Каплана-Мейера для общей выживаемости (популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

Рисунок 4.2-4. Исследование MONARCH 2: график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

Рисунок 4.2-5. Исследование MONARCH 2: график Каплана-Мейера для общей выживаемости (популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 28 августа 2024 г. Брошюры исследователя по препарату DT-ABM (МНН: абемациклиб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: ООО «Р-Опра», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Зенлистик (МНН: абемациклиб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (владелец РУ: ООО «Свикс Хэлскеа», Россия; производитель: Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико).

**Заявляемые показания:**

* Рак молочной железы на ранних стадиях:

Абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией показан для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением региональных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива.

У женщин в пре- или перименопаузе эндокринную терапию ингибиторами ароматазы необходимо комбинировать с назначением агониста лютенизирующего гормона рилизинг-гормона.

* Распространенный или метастатический рак молочной железы:

Абемациклиб показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и HER2- распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы;

- в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии

эндокринной терапии;

- в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

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

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| Cl/F | Общий клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CDK4/CDK6 | Циклин-зависимые киназы 4 и 6 |
| CV | Коэффициент вариации |
| CYP | Цитохром |
| FDA | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| F | Самки |
| HR+ РМЖ | Положительный по гормональным рецепторам рак молочной железы |
| HER2- РМЖ | Отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа рак молочной железы |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| M | Самцы |
| MTD | Maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| PBPK | Physiologically based pharmacokinetic modelling, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование |
| SD | Sprague Dawley - линия беспородных крыс-альбиносов |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| АД | Артериальное давление |
| ATX | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВБП(з) | Выживаемость без прогрессирования (заболевания) |
| ВБИЗ | Выживаемость без инвазивного заболевания |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДКИ | Доклиническое исследование |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИА | Ингибиторы ароматазы |
| КИ | Клиническое исследование |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| РМЖ | Рак молочной железы |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧОО | Частота объективного ответа |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 28-авг-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%.

Абемациклиб является низкомолекулярным ингибитором циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) для приема внутрь. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли. В России абемациклиб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2019 г.

Для изучения абемациклиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства абемациклиба.

Клиническая разработка абемациклиба включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с распространенным раком, исследования фармакокинетики с однократным применением были проведены с участием здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени и у пациентов с раком и влияния пищи у здоровых добровольцев, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с HR+, HER2- ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, HR+, HER2- местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, которые ранее получали и, которые не получали, системную терапию при этом заболевании, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения абемациклиба.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев, всасывание абемациклиба происходит медленно, с Tmax 8 часов и средней абсолютной биодоступностью приблизительно 45%. Равновесное состояние было достигнуто в течение 5 дней после повторного применения препарата два раза в сутки, и абемациклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 3,7 (58% CV) и 5,8 (65% CV) на основе Cmax и AUC, соответственно. Прием пищи с высоким содержанием жира увеличивал совокупную AUC абемациклиба и его активных метаболитов на 9% и повышал Cmax на 26 %. Средний геометрический системный объем распределения составляет приблизительно 750 л (69% CV). У здорового участника связывание абемациклиба с белками составило 96%, метаболитами М2 – 93% и М20 – 98%. Связывание с белками было ниже у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Абемациклиб метаболизируется до нескольких метаболитов, главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 3A4. Первичной биотрансформацией является гидроксилирование до метаболита, который циркулирует с AUC 77% от исходного препарата. Средний геометрический печеночный клиренс (CL) абемациклиба составил 21,8 л/ч (39,8% CV), средний период полувыведения абемациклиба из плазмы крови – 24,8 часа (52,1% CV). После однократного приема внутрь [14С]-абемациклиба примерно 81% от дозы выводилось с калом и 3,4 % – с мочой. Большая часть дозы, выведенной с калом, представляла собой метаболиты.

В регистрационных исследованиях абемациклиба приняло участие в общей сложности 6799 пациентов. Из них 5 637 пациентов получали терапию по поводу HR-положительного, HER2-негативного раннего рака молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, 493 пациента по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, которые ранее не получали системную терапию при этом заболевании, 669 пациентов по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы. Во всех исследованиях абемациклиб назначался в дозе 300 мг/сутки (по 150 мг два раза в сутки). Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении абемациклиба в сравнении с эндокринной терапией во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась при применении абемациклиба. Так, у пациентов с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива увеличивается 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) с 79,4% до 85,8% (+6,4%) и снижает риск рецидива на 33,6 % (p<0,0001) при приеме абемациклиба; увеличивается 4-летняя выживаемость без отдаленных метастазов с 5% до 88,4%. (+5.9%) и снижается риск рецидива на 34,1% (p<0,0001) при приеме абемациклиба. Терапия с абемациклибом у пациентов с HR+/HER2- РРМЖ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания сопровождалась значительным увеличением ВБП при отношении рисков в 0,543 (95% ДИ 0,409-0,723; P=0,000021; медиана ВБП не была достигнута в группе абемациклиба, составив 14,7 месяца в группе плацебо). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 59% в группе абемациклиба и 44% в группе плацебо (P=0,004). Медиана ВБП у пациентов с HR+/HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант (отношение рисков (ОР) 0,553 [95 % ДИ: 0,449, 0,681]); медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяцами в группе, получавшей плацебо + фулвестрант. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 44,7 % и увеличению медианы ВБП на 7,2 месяца у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, усталость, тошнота, рвота, снижение аппетита и алопеция.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были нейтропения, лейкопения, диарея и лимфопения.

DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг - воспроизведенный препарат абемациклиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату абемациклиба Зенлистик (владелец РУ – ООО «Свикс Хэлскеа», Россия), имея минимальные отличия в качественном составе пленочной оболочки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-ABM были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Зенлистик (владелец РУ: ООО «Свикс Хэлскеа», Россия) в дозировке 200 мг (в четырех модельных средах: ацетатном буферном растворе с рН 4,5, фосфатном буферном растворе с рН 6,8, 0,1М растворе хлороводородной кислоты, а также в среде по НД (0,01 М хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Зенлистик, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата абемациклиба позволит снизить цену современной терапии рака молочной железы и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил-2,3,5,6-13C4-1,4-15N2)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(4-фтор-1-изопропил-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиримидин-2-амин

## 1.2. Международное непатентованное название

Абемациклиб

## 1.3. Торговое название

Торговое название – АБЕМАЦИКЛИБ.

Внутреннее название – DT-ABM.

Код продукта – L011138.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – абемациклиб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевые препараты. Другие противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназы.

## 1.6. Код по АТХ

L01EF03

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается в течение десяти лет с 10,9% в 2005 году до 6,6 в 2015. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 17,0% [3].

Метастатический рак молочной железы является неизлечимым заболеванием со средней общей выживаемостью прибл. 2-3 года и 5-летней выживаемостью всего прибл. 25 %. Целевой популяцией являются пациенты с прогрессирующим и метастатическим раком молочной железы с опухолями, экспрессирующими рецептор эстрогена (ER), но не HER2-рецептор. Медиана общей выживаемости в этой подгруппе выше – приблизительно 2,5-4 года. Из новых случаев рака молочной железы, ежегодно диагностируемых во всем мире, примерно от 60 до 65 % являются HR-положительными, от 20 до 25 % – HER2-положительными и от 15 до 18 % – тройными негативными. Профиль экспрессии биологических маркеров при раке молочной железы коррелирует с прогнозом и ответом на лечение и, следовательно, играет важную роль при принятии решений о лечении [3].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

*Лечение рака молочной железы имеет следующие подходы:*

* Хирургическое лечение
* Лучевая терапия
* Гормональная терапия (в том числе, абемациклиб)

Хотя у пациенток с РМЖ, получающих одновременно агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона и химиотерапию, функция яичников редко сохраняется, это лечение в значительной степени заменило оварэктомию. Большой обзор рандомизированных исследований, названный исследованием EBCTCG (Совместная группа исследователей раннего рака молочной железы), продемонстрировал, что совместная терапия этими препаратами значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у женщин в возрасте до 50 лет. Преимущества добавления агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона к селективным модуляторам или препаратам химиотерапии были подтверждены в других исследованиях и включали снижение частоты рецидивов и смертности [4].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов избирательно блокируют передачу сигналов на уровне рецепторов к эстрогену, также ингибируя пролиферацию клеток. Тамоксифен является наиболее широко используемым препаратом этого класса, как у женщин в пременопаузе, так и у женщин в постменопаузе, и до сих пор считается препаратом выбора. При этом применение тамоксифена связано с серьезными побочными реакциями, такими как риск рака эндометрия и тромбоэмболии. С целью ограничения частоты побочных эффектов тамоксифена и повышения эффективности терапии, были разработаны другие препараты этого класса – торемифен и ралоксифен, оба одобрены FDA [4]. В Российской Федерации зарегистрированы тамоксифен под торговым наименованием Тамоксифен® в 2005 г. [6] и торемифен под торговым наименованием Фарестон® в 2008 г. [7].

Селективные антагонисты эстрогеновых рецепторов имеют различные фармакологические характеристики, биохимическую структуру и молекулярную активность в сравнении с селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Селективные антагонисты эстрогеновых рецепторов вызывают подавление и деградацию эстрогеновых рецепторов и ингибируют пролиферацию эстроген-зависимых клеток РМЖ. Фулвестрант, единственный селективный антагонист эстрогеновых рецепторов, одобренный FDA для лечения пациентов с РМЖ, имеет 100-кратное сродство тамоксифена к эстрогеновым рецепторам молочной железы при отсутствии неблагоприятного воздействия на эстрогеновые рецепторы эндометрия [4]. В Российской Федерации фулвестрант зарегистрирован под торговым наименованием Фазлодекс® в 2010 г. [8].

Ингибиторы ароматазы (ИА) блокируют активность фермента ароматазы, снижая уровень циркулирующих эстрогенов только у пациенток в постменопаузе. ИА неэффективны у женщин в пременопаузе с функционально активными яичниками, у которых они увеличивают секрецию гонадотропина и, следовательно, выработку эстрогена. По химической структуре и механизму действия выделяют два типа ИА: тип I – необратимые стероидные ингибиторы ароматазы, а тип II – обратимые нестероидные ингибиторы. Эксеместан является мощным необратимым стероидным ИА, который действует как ложный субстрат для ароматазы. Анастрозол и летрозол представляют собой два нестероидных ИА третьего поколения с аналогичной активностью и характеристиками. Поскольку их блокада эстрогеновых рецепторов является обратимой, требуется постоянное введение препарата. У женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ летрозол был более эффективен, чем фадразол, нестероидный ИА второго поколения II типа с обратимым действием [4]. В Российской Федерации зарегистрированы эксеместан под торговым наименованием Аромазин® в 2010 г. [9], анастрозол под торговым наименованием Аримидекс® в 2010 г. [10] и летрозол под торговым наименованием Фемара® в 2009 г. [11].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Абемациклиб является низкомолекулярным ингибитором циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) для приема внутрь. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли.

Абемациклиб является мощным и селективным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и наиболее активен в отношении циклина D1/CDK4 в ферментных анализах. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли. В клеточных линиях рака молочной железы, положительных по рецептору эстрогена, длительное ингибирование мишени абемациклибом предупреждало восстановление фосфорилирования Rb, приводящее к старению клеток и апоптозу. *In vitro* Rb-отрицательные и Rb-истощенные линии раковых клеток, как правило, менее чувствительны к абемациклибу. На моделях ксенотрансплантата рака молочной железы ежедневное непрерывное введение абемациклиба в клинически значимых концентрациях как по отдельности, так и в комбинации с антиэстрогенами приводило к уменьшению размера опухоли.

Для адъювантной терапии РМЖ основными препаратами являлись ингибиторы ароматазы с 2000-х годов. Сейчас в перечень препаратов для адъювантной терапии РМЖ вошел представитель СDK-ингибиторов. Абемациклиб – это не первый препарат из группы CDK 4/6-ингибиторов, который изучался в адъювантном режиме, однако единственный, чьи испытания увенчались успехом. Всего на сегодняшний день существует три CDK-ингибитора – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Абемациклиб был одобрен на основании результатов рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы monarchE. Обновленные данные были представлены на заседании ESMO 14 октября 2021 года. В этом исследвании участвовало 5637 взрослых женщин и мужчин с HR-положительным HER2-отрицательным ранним РМЖ, которые перенесли операцию, а также лучевую терапию и/или адъювантную/неоадъювантную химиотерапию. В группе абемациклиба в комбинации с гормонотерапией выживаемость без признаков инвазивного заболевания была статистически значимо выше (р = 0,0001), чем в группе стандартной терапии: двухлетний показатель выживаемости составил 92,7 и 90% соответственно, а трехлетний – 88,8 и 83,4%. Отношение рисков – 0,696 (95% ДИ 0,588–0,823).

Добавление абемациклиба к гормональной терапии также повысило выживаемость без признаков отдаленных метастазов (р = 0,0001): двухлетний показатель составил 94,1% (абемациклиб) и 91,6% (контроль), а трехлетний – 90,3 и 86,1%. Отношение рисков – 0,686 (95% ДИ 0,571–0,826) [1].

Абемациклиб – пероральный ингибитор циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6), который зарегистрирован для лечения гормон-рецептор-положительного (HR), отрицательный по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, эффективность которого была продемонстрирована в клиническом исследовании III фазы.

В России препарат зарегистрирован и используется с 2019 г. В сентябре 2017 года абемациклиб был одобрен FDA, как препарат для лечения метастатического РМЖ. В сентябре 2018 года Европейское Медицинское Агентство (ЕМА) одобрило применение препарата в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом (в качестве 1-й линии эндокринной терапии) и у женщин, которые ранее получали эндокринную терапию. К настоящему моменту доступны данные о безопасности абемациклиба, полученные в ходе клинических исследований абемациклиба и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 6799 пациентов, получавших абемациклиб в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы у пациентов с нозологиями, относящимися к утвержденным показаниям [2].

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, усталость, тошнота, рвота, снижение аппетита и алопеция.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были нейтропения, лейкопения, диарея и лимфопения.

DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг – воспроизведенный препарат абемациклиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату абемациклиба Зенлистик (владелец РУ – ООО «Свикс Хэлскеа», Россия), имея минимальные отличия в качественном составе пленочной оболочки. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-ABM в сравнении с референтным препаратом Зенлистик, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Зенлистик, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата абемациклиба позволит снизить цену современной терапии рака молочной железы и повысит ее доступность.

## Ожидаемые показания к применению

***Рак молочной железы на ранних стадиях***

Абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией показан для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением региональных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива.

У женщин в пре- или перименопаузе эндокринную терапию ингибиторами ароматазы необходимо комбинировать с назначением агониста лютенизирующего гормона рилизинг-гормона.

***Распространенный или метастатический рак молочной железы***

Абемациклиб показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы;

- в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии

эндокринной терапии;

- в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

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

## Список литературы

1. Di Lauro V, Barchiesi G, Martorana F, Zucchini G, Muratore M, Fontanella C, Arpino G, Del Mastro L, Giuliano M, Puglisi F, De Laurentiis M. Health-related quality of life in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: a systematic review. ESMO Open. 2022 Dec;7(6):100629. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100629. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36399953; PMCID: PMC9808450.
2. EMA. Verzenios. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\_en.pdf
3. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2017.
4. Lumachi F. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):231. doi:10.4331/wjbc.v6.i3.231
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Зенлистик®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 100, 150 и 200 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=56595f70-36f7-49f2-8beb-6b468c3afc06
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Тамоксифен®, таблетки, 10, 20 и 30 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=ae7f59b0-096f-4853-8283-5fc8b1b639f9
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фарестон®, таблетки, 20 и 60 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=390b9108-7814-4974-9fda-9a823a7c84c8
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фазлодекс®, раствор для внутримышечного введения, 250 мг/5 мл. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=97540bba-bc27-4fd8-9908-f27e1cdd86ca
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аромазин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=cbac86b7-281a-4c05-8276-f70d29a3f860
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аримидекс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг. <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=86899067-12a2-4954-b7f0-8dc901d91d4b>
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фемара®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=5bd8f85d-c552-4058-b682-207c31048854

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

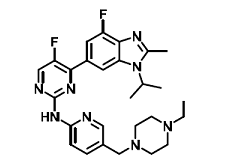
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C27H32F2N8

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула абемациклиба.



**Молекулярная масса:** 506,59 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Абемациклиб формы III представляет собой негигроскопичный порошок от почти белого до желтого цвета, практически нерастворимый в воде и слабо растворимый в этаноле. Растворимость зависит от pH, и это трехосновное вещество. Размер частиц был определен как критическая характеристика качества (КХК). Абемациклиб не имеет хиральных центров. Структура абемациклиба была подтверждена с использованием различных методов (масс-спектроскопия, инфракрасная спектроскопия на основе преобразования Фурье, 1H-ЯМР, 19F-ЯМР, 13C-ЯМР, рентгеновская дифракция монокристаллов, УФ и элементный анализ).

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-ABM планируется выпускать в следующих дозировках: 150 мг и 200 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-ABM во всех дозировках.

| **Компонент** | **Для дозировки** | |
| --- | --- | --- |
| **150 мг** | **200 мг** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Абемациклиб | 150,000 мг | 200,000 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 102 | 150,000 мг | 196,000 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 147,000 мг | 56,000 мг |
| Лактозы моногидрат | 42,000 мг | 56,000 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 42,000 мг | 28,000 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 21,000 мг | 8,000 мг |
| Натрия стеарилфумарат | 6,000 мг | 16,000 мг |
| **Масса таблетки:** | **420,000 мг** | **560,000 мг** |
| *Пленочное покрытие:*  (поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид (Е171) – 20,2 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый (Е172) – 4,8 %) | 12,6 мг | - |
| *Пленочное покрытие:*  (поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид (Е171) – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый (Е172) – 2,0 %; железа оксид красный (Е172)– 1,2 %) | - | 16,8 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **432,6 мг** | **576,8 мг** |

Препарат DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату абемациклиба Зенлистик (владелец РУ – ООО «Свикс Хэлскеа», Россия), имея минимальные отличия в качественном составе пленочной оболочки.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 200 мг. Сопоставление составов DT-ABM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Зенлистик (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-ABM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Зенлистик (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия) в дозировке 200 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 200 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-ABM** | **Зенлистик** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Абемациклиб | 200,000 мг | 200 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 102 | 196,000 мг | 196 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 56,000 мг | 56 мг |
| Лактозы моногидрат | 56,000 мг | 56 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 28,000 мг | 28 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 8,000 мг | 8 мг |
| Натрия стеарилфумарат | 16,000 мг | 16 мг |
| **Масса таблетки:** | **560,000 мг** | **560 мг** |
| *Пленочное покрытие:*  (поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид (Е171) – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый (Е172) – 2,0 %; железа оксид красный (Е172)– 1,2 %) | 16,8 мг | - |
| *Пленочное покрытие:*  (Смесь красителей бежевая 85Е97280: поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 4000/полиэтиленгликоль ММ 3350, тальк, железа оксид желтый, железа оксид красный). | - | 16,8 мг |

Абемациклиб относится к III классу по БКС.

Для доказательства эквивалентности препарата DT-ABM был проведен тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в сравнении с референтным препаратом Зенлистик (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия) в дозировке 200 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл. Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,01 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин и 30 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии.

Кинетика растворения лекарственных средств считается эквивалентной, если значение фактора подобия (f2) лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, если более 85 % лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки. Оценка фактора подобия (сходимости) основана на следующих условиях:

а) минимальное количество временных точек – 3 (не считая нулевой точки отбора);

б) для обоих сравниваемых лекарственных препаратов выбираются одинаковые временные точки;

в) для каждой временной точки необходимо минимум 12 значений степени высвобождения действующего вещества для обоих лекарственных препаратов;

г) для каждого из составов допускается не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85 %;

д) относительное стандартное отклонение (ОСО) для степени высвобождения действующего вещества в первой временной точке любого из лекарственных препаратов не должно превышать 20 %, а во всех последующих - не более 10 %.

Для сред растворения с низким высвобождением и высокой вариабельностью лекарственных препаратов расчет фактора подобия *f2* не применим.

Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г № 85) в случае несоответствия критерию приемлемости по *f*2 профили растворения можно сравнивать, используя альтернативные методы. Для сред растворения, в которых высвобождение не достигло 85 % у обоих препаратов, следует использовать сравнение профилей растворения с использованием фактора различия *f1*.

Критерий приемлемости для фактора подобия (*f2*) составляет от 50 до 100, что подтверждает сопоставимость профилей растворения.

Если в течение 15 мин растворилось более 85 % действующего вещества (от номинального количества), профили растворения признаются сопоставимыми без дальнейшей математической обработки данных.

Критерий приемлемости для фактора различия (*f1*) составляет от 0 до 15, что подтверждает сопоставимость профилей растворения.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в средах 0,01 М раствор хлороводородной кислоты и буферном растворе с pH 1,2 наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки. Также, после математической оценки определения фактора различия *f1*, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в средах ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Результаты ТСКР приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты ТСКР препарата DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТППО), 200 мг в сравнении с препаратом Зенлистик, ТППО, 200 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество абемациклиба, высвободившееся в среду растворения, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-ABM, ТППО 200 мг** | **Зенлистик, ТППО, 200 мг** |
| **серия 010824Х** | **серия D714586/1** |
| 0,01 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД) | 5  10  15  20  30 | 98,3  100,5  101,1  100,9  101,1 | 98,1  99,6  99,7  99,7  99,7 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Буферный раствор рН 1,2 | 5  10  15  20  30 | 97,1  97,5  98,5  99,1  99,7 | 91,9  92,1  93,2  93,6  92,2 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30 | 76,6  76,2  75,2  73,7  72,9 | 80,0  79,5  78,5  77,9  76,9 |
| ***фактор различия f1*** | | ***5*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30 | 10,6  13,3  14,9  15,8  18,5 | 7,2  10,8  13,8  15,5  18,1 |
| ***фактор различия f1*** | | ***12*** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в 0,01 М раствора хлороводородной кислоты (раствор по НД).

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-ABM и Зенлистикв дозировке 200 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

По результатам ТСКР лекарственного препарата DT-ABM, ТППО, 200 мг, и референтного препарата Зенлистик, ТППО, 200 мг, признана эквивалентной в среде НД (0,01 М раствор хлороводородной кислоты), а также в средах ацетатный буферный раствор рН 4,5, фосфатный буферный раствор рН 6,8 и буферный раствор с pH 1,2. Результаты позволяют предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4. Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг. По 56 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия. На банку наклеивают самоклеящуюся этикетку. Каждую банку помещают в пачку из картона коробочного. Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «АБЕМАЦИКЛИБ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» производства ООО «Р-Опра», Российская Федерация и «Зенлистиктм, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» производства «Лилли дель Карибе Инк.», Пуэрто-Рико, утвержденный 28 августа 2024 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-ABM (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат абемациклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату абемациклиба Зенлистик (владелец РУ – ООО «Свикс Хэлскеа», Россия), имея минимальные отличия в качественном составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ABM были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата абемациклиба. Поскольку лекарственный препарат DT-ABM является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения абемациклиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства абемациклиба.

Абемациклиб является мощным и селективным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и наиболее активен в отношении циклина D1/CDK4 в ферментных анализах. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли. В клеточных линиях рака молочной железы, положительных по рецептору эстрогена, длительное ингибирование мишени абемациклибом предупреждало восстановление фосфорилирования Rb, приводящее к старению клеток и апоптозу. *In vitro* Rb-отрицательные и Rb-истощенные линии раковых клеток, как правило, менее чувствительны к абемациклибу. На моделях ксенотрансплантата рака молочной железы ежедневное непрерывное введение абемациклиба в клинически значимых концентрациях как по отдельности, так и в комбинации с антиэстрогенами приводило к уменьшению размера опухоли.

В исследованиях однократного применения абемациклиб всасывался медленно, и биодоступность при пероральном введении оценивалась от умеренной до высокой у крыс (прибл. 30-60 %) и высокой (прибл. 84-85 %) у собак. В этом отношении крыса больше похожа на человека (биодоступность 45 % после однократного перорального введения 200 мг). Tmax у крыс и собак (6,67-8ч) было аналогичным таковым у человека (8ч). После однократного перорального введения (10 мг/кг) абемациклиб интенсивно распределялся в пигментированных тканях/органах (в частности, в глазах) с длительной фазой выведения (период полувыведения > 400 ч). Абемациклиб активно связывался с белками плазмы крови крыс, собак и человека (прибл. 95-99 %). *In vivo* абемациклиб подвергался интенсивному метаболизму у крыс, собак и человека. Основным компонентом в плазме крови всех трех видов был неизмененный абемациклиб. Наиболее заметными (активными и основными) метаболитами плазмы крови человека были М20 и М2. Пути выведения абемациклиба у крыс и собак были схожими (т. е. N дезэтилирование с образованием метаболита LSN2839567/М2); большая часть препарата выводится путем метаболизма с желчью или путем прямой секреции с калом.

Токсикологическая программа исследования абемациклиба включала исследования токсичности при многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Специальных исследований токсичности при однократном введении не проводили, что считается приемлемым. Крысы переносили однократную дозу 300 мг/кг массы тела в исследовании микроядер *in vivo*.

Исследования токсичности повторных доз проводились у крыс и собак в течение 1 и 3 месяцев. У крыс отмечалось слюноотделение, мокрый мех, сухая/шелушащаяся/красная/покрытая струпьями кожа, гиперплазия крипт от минимальной до умеренной степени, эпителиальная дегенерация/атрофия и нейтрофильное воспаление в тонком и толстом кишечнике, гипоцеллюлярность костного мозга и истощение лимфоидной ткани в тимусе, снижение массы семенников и дегенерация семенников/истощение половых клеток. У собак выявлялся тремор, подозрение на обезвоживание, худобу, слабость, диарея, рвота, атрофия ворсинок/слизистой оболочки, некроз крипт и кровоизлияния в кишечнике, кроветворная гипоцеллюлярность костного мозга. Не выявлено генотоксического потенциала. Исследования канцерогенности абемациклиба не проводились. В исследованиях репродуктивной токсичности лечение не оказывало влияния на материнские показатели. Снижение массы матки и плода наблюдалось при дозах ≥ 4 мг/кг/сут. При дозе 15 мг/кг/сут наблюдалось увеличение частоты пороков развития сердечно-сосудистой системы плода. NOAEL для материнской токсичности и развития эмбриона/плода составляла 1 мг/кг/сут, что соответствует AUC(0-24) 843 нг х ч/мл на 17 й день гестации, что 0,2 раза превышает клиническую экспозицию при максимальной терапевтической дозе (400 мг/сут).

Абемациклиб не вызывал раздражения глаз и кожи крыс в исследовании кожной токсичности *in vivo*.

## 3.1. Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Абемациклиб является мощным и селективным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и наиболее активен в отношении циклина D1/CDK4 в ферментных анализах. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли. В клеточных линиях рака молочной железы, положительных по рецептору эстрогена, длительное ингибирование мишени абемациклибом предупреждало восстановление фосфорилирования Rb, приводящее к старению клеток и апоптозу. *In vitro* Rb-отрицательные и Rb-истощенные линии раковых клеток, как правило, менее чувствительны к абемациклибу. На моделях ксенотрансплантата рака молочной железы ежедневное непрерывное введение абемациклиба в клинически значимых концентрациях как по отдельности, так и в комбинации с антиэстрогенами приводило к уменьшению размера опухоли [1].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

Фармакологический клеточный механизм действия абемациклиба включает ингибирование активируемой протеинкиназой клеточной пролиферации в фазе G1 клеточного цикла.

Молекулярный механизм действия абемациклиба основан на АТФ-конкурентном ингибирующем или профилактическом связывании с человеческими циклинзависимыми киназами 4 и 6 (CDK4 и CDK6), тем самым снижая вероятность их связывания с циклином D1 и последующего CDK4/CDK6-зависимого фосфорилирования белка ретинобластомы (p-Rb; оценивали по сайтам серина 780, 807 или 811).

Молекулярную специфичность абемациклиба к CDK4 и CDK6 оценивали с помощью бесклеточного киназного анализа (IC50 < 10 Нм, см. таблицу ниже). Концентрацию клеточного эффекта абемациклиба *in vitro* измеряли в анализах ингибирования клеток, что дало диапазон IC50 от 210 до 450 нМ в зависимости от клеточной линии (например, клетки A549, клетки Colo205). Концентрации IC50, изменяющие экспрессию p-Rb, находились в диапазоне от 151 до 180 нМ. Известно, что абемациклиб содержит ряд важных для человека метаболитов (M1, M2, M18, M20, M21 и M22), некоторые из них (M2, M18, M20) также имеют схожие уровни молекулярного сродства к молекулам-мишеням (см. таблицу ниже), а M2 и M20 составляют > 10 % у человека [3].

**Таблица 3-1.** Молекулярное сродства метаболитов абемациклиба к молекулам-мишеням.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Соединение** | **Данные о сродстве CDK4/циклин D1** | **Данные о сродстве CDK6/циклин D1** |
| Абемациклиб | IC50 2,0 нМ  IC50 1,6 нМ | IC50 9,9 нМ  IC50 2,0 нМ |
| Метаболит М2 | IC50 1,2 нМ | IC50 1,3 нМ |
| Метаболит М18 | IC50 1,5 нМ | IC50 2,7 нМ |
| Метаболит М20 | IC50 1,5 нМ | IC50 1,9 нМ |

Эффективные концентрации абемациклиба и его метаболитов в некоторых случаях различались между линиями раковых клеток и зависели от конечной точки (например, экспрессия молекулярных биомаркеров, ингибирование клеток). Разница IC50 в отношении ингибирования клеток между абемациклибом и его первичными метаболитами может варьировать от 0,3x до 1,1x (М2) и от 0,6x до 1,4x (М20) между разными клеточными линиями рака молочной железы. Для M18 наблюдался предел эффективной концентрации до 11,5 раз в отношении изменений экспрессии биомаркеров между клеточными линиями. В целом, хотя сам абемациклиб, по-видимому, относительно схож по своему воздействию на различные биохимические системы и тест-системы *in vitro*, его метаболиты демонстрируют более заметную вариабельность эффекта в тест-системах *in vitro*. Сниженная экспрессия Rb приводит к формированию резистентности к абемациклибу в линиях раковых клеток [3].

В группе моделей ксенотрансплантатов грызунов (с инъекциями линий раковых клеток или ксенотрансплантатов фрагментов опухоли в заднюю лапу или спину животных) абемациклиб был слабо или умеренно эффективен в качестве лечения в дозе около 40-50 мг/кг (в основном стабильное течение заболевания до достижения частичного ответа, с уменьшением роста опухоли, но без ее регрессии) и более эффективен в дозе 75-90 мг/кг (в некоторых случаях вызывая частичный или полный ответ с регрессией опухоли). Одно исследование ортотопического ксенотрансплантата с клетками глиобластомы показало, что абемациклиб может быть эффективен в отношении нервных клеток. Неизвестно, является ли повреждение гематоэнцефалического барьера необходимым условием [3].

### 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

Специальных исследований вторичной фармакодинамики не проводились, данные о наборе киназ представлены в качестве данных о первичной фармакодинамики *in vitro*. Из скринированных киназ абемациклиб оказывал умеренное ингибирующее действие на набор из восьми киназ при 6 нМ ≤ IC50 < 300 Нм (ранжирование IC50 PIM1 < HIPK2 < CDK9/циклин T1 < DYRK2 < PIM2 < CK2 < GSK3b < CDK5/P35). Киназа PIM1 имеет IC50 6 нМ, т. е. на том же уровне, что и CDK4 и CDK6, а CDK9 и HIPK2 имеют IC50 < прибл. 33 Нм. Последующие исследования нижерасположенных мишеней CDK9 p-CTD и MCL1 показали, что любое потенциальное связывание CDK9 едва ли оказывает воздействие на нижерасположенные мишени *in vitro*. При включении дополнительного исследования взаимодействия с рецепторами, охватывающего 23 рецепторных и транспортных белка, было обнаружено, что рецепторы H2 и M2 были наиболее мощными мишенями для связывания с IC50 при 852 и 913 нМ, соответственно. Это указывает на слабый потенциал ингибирования (т. е. IC50 300-1000 нМ) и превышает клиническую Cmax (123 нг/мл, что дает общую концентрацию 242,79 нМ и концентрацию свободной несвязанной фракции от 7,28 до 12,14 нМ при 95-97 % связывании с белками плазмы крови) [3].

### 3.1.4. Фармакологическая безопасность

Абемациклиб продемонстрировал статистически значимое ингибирование при 1,65 мкМ (-33,7 %) в анализе hERG, давшем IC50> 1,65 мкМ (более высокие концентрации не изучались из-за проблем с растворимостью). Исходя из зарегистрированной Cmax у человека 123 нг/мл, это дает консервативную расчетную концентрацию 242,8 нМ и свободную концентрацию (при 95-97 % связывании с белками плазмы) абемациклиба у человека в диапазоне от 7,3 нМ до 12,1 нМ и отношение hERG/Cmax при 95 % связывании с белками, равное 136. Сродство к hERG к основному метаболиту (M2, M18 и M20) было слабее (> 10 мкМ), чем к исходному соединению. Стандартные основные фармакологические исследования безопасности *in vivo* (ЦНС, сердечно-сосудистая система и дыхательная система) были проведены на крысах (ЦНС, дыхательная система) и собаках (сердечно-сосудистая система). Все исследования проводили с однократным введением препарата через зонд в соответствии с принципами GLP. В целом, не наблюдалось смертности или неблагоприятных клинических признаков, связанных с исследуемым препаратом, за исключением исследования на собаках, где у одного животного (из 8), получившего максимальную дозу (10 мг/кг), проявилась пароксизмальная желудочковая тахикардия после получения препарата. Также наблюдалось незначительное, но статистически значимое уменьшение (прибл. 1-3 %) интервала QT при дозах 1 и 10 мг/кг. В данных по клинической безопасности об аналогичных наблюдениях не сообщалось.

Причина желудочковой тахикардии остается неясной, но предполагается, что она вызвана раздражением, возникающим в месте введения датчика давления в левом желудочке и/или положительного электрода ЭКГ [3].

### 3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Комбинация абемациклиба (диапазон доз 50-75 мг/кг, перорально) и фулвестранта (5 мг/кг) или тамоксифена (0,1 мг/кг) усиливала эффект абемациклиба на моделях ксенотрансплантатов мышей, связанных с раком молочной железы (хотя степень эффектов зависела от ксенотрансплантата). Есть некоторые указания на то, что комбинированная терапия может вызывать более длительное торможение роста в период после введения препарата [3].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Образцы плазмы крови из исследований токсичности при многократном введении (GLP) на крысах и собаках были проанализированы на наличие абемациклиба и его основных метаболитов человека LSN2839567 (М2), LSN3106726 (М20) и LSN3106729 (М18) с использованием валидированных методов ЖХ-МС/МС. В исследованиях фармакокинетического распределения, метаболизма и элиминации 14С-абемациклиб использовали совместно с жидкостной сцинтилляционной спектрометрией. На углерод, содержащий метильный заместитель бензимидазольной группы, была нанесена единственная метка 14С. Радиохимическая чистота составила 98,8 %, а наибольшая отдельная примесь составила < 0,5 %. Выяснение структуры метаболита проводили с использованием ЖХ-МС или ЖХ-МС/МС. Биоаналитические методы считаются достаточными [3].

**3.2.1. Всасывание**

В исследованиях однократного применения абемациклиб всасывался медленно, и биодоступность при пероральном введении оценивалась от умеренной до высокой у крыс (прибл. 30-60 %) и высокой (прибл. 84-85 %) у собак. В этом отношении крыса больше похожа на человека (биодоступность 45 % после однократного перорального введения 200 мг). Tmax у крыс и собак (6,67-8ч) было аналогичным таковым у человека (8ч). Пропорциональность дозе после однократного введения оценивали на крысах (одно исследование перорального введения через зонд и одно исследование 4-ч инфузии). При пероральном введении увеличение Cmax было менее пропорциональным дозе (AUC0-t оценить не удалось из-за недостаточной продолжительности отбора образцов плазмы крови). При внутривенном введении увеличение AUC0-∞ было приблизительно пропорционально дозе при одинаковых значениях клиренса для разных доз, тогда как Cmax была менее, чем пропорциональной дозе. Объем распределения и период полувыведения увеличивались с повышением дозы, особенно при высоких дозах 40 мг/кг и 80 мг/кг [3].

**Таблица 3-2.** ФК показатели абемациклиба в плазме крови после однократного перорального или внутривенного введения самцам крыс (n = 3/группа) [2].

| **Показатель** | **Доза и путь введения** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **5 мг/мл** | **15 мг/кг** | **40 мг/кг** | **80 мг/кг** | **5 мг/кг в/в** |
| Cmax (нг/мл) | 167 | 510 | 789 | 1020 | 1610 |
| AUC0-48ч (нг•ч/мл) | 1380a | 7040 | 22000 | 39300 | 4620b |
| T1/2 (ч) | 3,2 | 5,9 | 10,3 | НРc | 3,25 |
| CL (мл/кг/ч) | Н/Д | Н/Д | Н/Д | Н/Д | 1090 |
| Vd (л/кг) | Н/Д | Н/Д | Н/Д | Н/Д | 3,56 |
| Биодоступность (%) | 29,9 | 50,8 | 59,5 | 53,2 | НД |
| **Примечание:**  aAUC от 0 до последней измеримой временной точки (12 ч)  bAUC от 0 до последней измеримой временной точки (24 ч)  cНе сообщается из-за % CV, превышающего 100 %  НД – нет данных. | | | | | |

**3.2.2. Распределение**

Распределение в тканях белых и пигментированных крыс оценивали с помощью количественной авторадиографии всего тела (QWBA). После однократного перорального введения (10 мг/кг) абемациклиб интенсивно распределялся в пигментированных тканях/органах (в частности, в глазах) с длительной фазой выведения (период полувыведения > 400 ч). Главными органами/тканями распределения у крыс, помимо глаз, были кожа (пигментированная и непигментированная), мозговые оболочки, некоторые железы (препуциальная железа, гардерова железа, внутриорбитальная слезная железа, заорбитальная слезная железа, кора надпочечников и продолговатый мозг), селезенка, печень и почки. Cmax в большинстве тканей достигалась через 8 ч после применения препарата.

Учитывая отсутствие офтальмологической и кожной токсичности в доклинических или в клинических исследованиях, преимущественное распределение абемациклиба в ткани глаз и кожи, по-видимому, не сопровождается явным риском токсичности у пациентов. Исследование фототоксичности *in vivo* на крысах дало отрицательные результаты.

Репродуктивные органы (бульбоуретральная железа, предстательная железа, придатки семенника, семенники, яичники и матка) также имели умеренный или высокий уровень радиоактивности. Распределение в семенниках указывает на то, что радиоактивность абемациклиба, полученного из препарата, в определенной степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Радиоактивность также была слабой или умеренной в тканях, защищенных гематоэнцефалическим барьером (мозжечок, головной мозг, продолговатый мозг и спинной мозг), и очень высокой в незащищенных тканях (сосудистое сплетение). Радиоактивность в ЦНС обнаруживалась через 12-24 часа после введения препарата [3].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Абемациклиб активно связывался с белками плазмы крови крыс, собак и человека (прибл. 95-99 %). Метаболиты М2 и М20 имели несколько менее активное связывание (М2: прибл. 83-92 %; М20: прибл. 76-94 %) с наименьшим связыванием с белками плазмы крови собак (М2: 83 %; М20: 76 %). Плацентарный перенос или выделение с молоком не изучали [3].

**Таблица 3-3.** Среднее связывание метаболитов с белками (% связывания) [2].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Метаболиты** | **Плазма крови** | | | | **Микросомы человека** |
| **мыши** | **крысы** | **собаки** | **человека** |
| M2 | 94 | 92 | 83 | 89 | 67 |
| M20 | 90 | 93 | 76 | 94 | 39 |
| M18 | 89 | 82 | 69 | 91 | 59 |

**3.2.4. Метаболизм**

*In vitro* метаболизм абемациклиба оценивали в гепатоцитах и микросомах печени крысы, собаки и человека. Метаболический оборот в гепатоцитах был низким у крыс и собак по сравнению с человеком. С качественной точки зрения метаболизм *in vitro* в гепатоцитах был одинаковым у разных видов и приводил к образованию одних и тех же 4 окислительных метаболитов: LSN2878851 (M1), LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20) и четвертый метаболит, структура которого с точностью не установлена.

*In vivo* абемациклиб подвергался интенсивному метаболизму у крыс, собак и человека. Основным компонентом в плазме крови всех трех видов был неизмененный абемациклиб. Наиболее заметными (активными и основными) метаболитами плазмы крови человека были М20 и М2. Воздействие этих метаболитов оценивали в исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и собаках. Все метаболиты, обнаруженные в кале человека, который являются преобладающим путем выведения абемациклиба и его метаболитов, были также обнаружены в кале собак. Основной путь выведения, N дезэтилирование с образованием метаболита М2, был одинаковым у крыс, собак и человека [3].

**Таблица 3-4.** Метаболизм LY2835219 после однократного перорального введения абемациклиба 10 мг/кг интактным крысам и 3 мг/кг собакам SD (% от общего исходного препарата и метаболитов) [2].

| **Среда** | **Крысы** | **Крысы c канюлированием желчных протоков** | **Собаки** |
| --- | --- | --- | --- |
| Плазма крови | 74‐81 % исходный препарат,  5‐9 % M2,  5‐9 % M13 | - | 90‐100 % исходный препарат,  15‐18 % M2 |
| Кал | 36 % исходный препарат,  10 % M1,  38 % M2,  4 % M14 | 13 % исходный препарат, 19 % M2 | 11 % исходный препарат,  46 % M2,  6 % M20,  6 % M1,  ≤5 % M14, M18, M21 и M22 |
| Моча | <1,5 % исходного препарата и метаболитов | - | <1 % исходного препарата и метаболитов |
| Желчь | - | 12 % M2,  5 % M7,  <4 % исходного препарата и метаболитов |  |

**3.2.5. Выведение**

Данные о балансе масс были получены от крыс и самцов собак породы бигль. В целом результаты показали, что пути выведения абемациклиба у крыс и собак были схожими (т. е. N дезэтилирование с образованием метаболита LSN2839567/М2); большая часть поглощенной радиоактивности, связанной с препаратом, выводится путем метаболизма с желчью или путем прямой секреции с калом. Сопоставимый профиль экскреции наблюдался у людей. После однократного перорального введения 10 мг/кг самцам крыс Спраг-Доули и самцам и самкам крыс Лонг Эванс среднее извлечение радиоактивности было равно прибл. 94-96 %, при этом прибл. 90 % обнаруживалось через 48 ч после введения препарата. У интактных крыс основным путем выведения было выведение с калом: прибл. 91 % с калом и прибл. 3 % с мочой. У крыс с канюлированными желчными протоками общая радиоактивность, выводимая с калом, желчью и мочой, составила 35 %, 51,6 % и 6,6 %, соответственно. После однократного перорального введения 3 мг/кг или внутривенного введения 1 мг/кг собакам породы бигль среднее извлечение радиоактивности составило приблизительно 90 %. Примерно 84 % общей радиоактивности обнаруживалось через 72 часа после введения препарата. ‐ Основным путем выведения было выведение с калом: приблизительно 86 % с калом и приблизительно 2-3 % с мочой [3].

В таблице ниже представлены дополнительные фармакокинетические данные, полученные в ходе токсикологических исследований абемациклиба.

**Таблица 3-5.** Фармакокинетические данные, полученные в результате общих токсикологических исследований [2].

| **Исследование** | **Результаты** | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 3‐месячное исследование с многократным введением на крысах (исследование № 8000444) | **Крысы**  Абемациклиб  - Tmax: 4-12 ч | | | | | | | | |
| ‐ Кумуляция: да, прибл. 2-4‐кратное ‐ Пропорционально дозе | | | | | | | | |
|  | **День** | **Пол** | | | **Уровень дозы (мг/кг)** | **Сmax**  **(нг/мл)** | **AUC0-24**  **(нг•ч/мл)** |  |
|  | 1 | M | | | 3 | 59,2 | 735 |  |
|  | 10 | 194 | 2990 |  |
|  | 30 | 606 | 10500 |  |
|  | F | | | 3 | 102 | 1170 |  |
|  | 10 | 277 | 3960 |  |
|  | 30 | 711 | 13000 |  |
|  | 91 | M | | | 3 | 210 | 3020 |  |
|  | 10 | 574 | 10200 |  |
|  | 30 | 1400 | 30100 |  |
|  | F | | | 3 | 280 | 3760 |  |
|  | 10 | 875 | 15600 |  |
|  | 30 | 1540 | 32000 |  |
| Метаболит M2 (ПО ниже НПКО в 1-й день)  ‐ Tmax: от 2 до 12 ч (29-й день), от 0,5 до 8 ч (91-й день)  ‐ Кумуляция: да, 5,8‐16,4-кратная при ≥10 мг/кг  - Более, чем пропорционально дозе  ‐ экспозиция абемациклиба от 4 до 14 %  Метаболит M20 (ПО, МД ниже НПКО в 1-й день)  ‐ Tmax: 2-12 ч (день 91)  ‐ Кумуляция: да, 3,4-кратная при 30 мг/кг  - Пропорционально дозе  ‐ экспозиция абемациклиба <1 %, если поддается расчету | | | | | | | | |
| 3‐месячное исследование с многократным введением на собаках (исследование № 8000445) | **Собаки** | | | | | | | | |
| Абемациклиб  ‐ Tmax: 2,7 - 5,3 ч  ‐ Кумуляция: да, 1,6-2,3-кратная  - Пропорционально дозе | | | | | | | | |
|  | **День** | | **Пол** | **Уровень дозы (мг/кг)** | | **Сmax**  **(нг/мл)** | **AUC0-24**  **(нг•ч/мл)** |  |
|  | 1 | | M | 0,3 | | 6,2 | 73,8 |  |
|  | 1 | | 24,8 | 334 |  |
|  | 3 | | 50,5 | 735 |  |
|  | F | 0,3 | | 6,3 | 60,2 |  |
|  | 1 | | 21,6 | 236 |  |
|  | 3 | | 46,6 | 611 |  |
|  | 91 | | M | 0,3 | | 11,3 | 148 |  |
|  | 1 | | 49,0 | 743 |  |
|  | 3 | | 105 | 1730 |  |
|  | F | 0,3 | | 7,8 | 98,4 |  |
|  | 1 | | 38,5 | 488 |  |
|  | 3 | | 98,4 | 1400 |  |
| Метаболит M2 (ПО ниже НПКО)  ‐ Tmax: 2,8-5,3 ч при ≥1 мг/кг  ‐ Кумуляция: да, 1,6‐2,6-кратная при ≥1 мг/кг  - Более, чем пропорционально дозе  ‐ экспозиция абемациклиба 10-33 %, если поддается расчету  Метаболит M20 (ПО, МД ниже НПКО в 1-й день)  ‐ Tmax: 3-8 ч при ≥1 мг/кг  ‐ Кумуляция: да, 3,3-кратная при 3 мг/кг  - Пропорционально дозе  ‐ экспозиция абемациклиба <7 %, если поддается расчету | | | | | | | | |
| Исследование эмбриофетального развития на крысах (исследование № 8299046) | **Крысы (значения у материнских особей)**  Абемациклиб  ‐ Tmax: 4-12 ч  ‐ Кумуляция: да, 1,4-1,9-кратная  - Более, чем пропорционально дозе  ‐Cmax и AUC0‐24ч (ДГ17)  1 мг/кг: 54,6 нг/мл; 843 нг∙ч/мл  4 мг/кг: 348 нг/мл; 5250 нг∙ч/мл  15 мг/кг: 826 нг/мл; 17800 нг∙ч/мл  Метаболит M2 (ПО ниже НПКО)  ‐ Tmax: 4-12 ч  ‐ Кумуляция: да, 1,9‐2,5-кратная ‐ более, чем пропорционально дозе ‐ от 2 до 8 % абемациклиба, если поддается расчету  Уровни метаболитов M20 и M18 были ниже НПКО | | | | | | | | |

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Специальных исследований токсичности при однократном введении не проводили, что считается приемлемым. Крысы переносили однократную дозу 300 мг/кг массы тела в микроядерном тесте *in vivo*.

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

***Смертность***

В 1-месячном исследовании на крысах две дополнительные крысы, которым вводили 50 мг/кг/сут, были подвергнуты эвтаназии или умерли на 20-й и 14-й дни, соответственно. Клиническими признаками, предшествовавшими смерти, были снижение активности, обезвоживание, снижение аппетита, размягченный или уменьшенный в объеме кал и снижение массы тела. В 3-месячном исследовании на крысах одна дополнительная крыса, получавшая 30 мг/кг/сут, была найдена мертвой на 73-й день, потеряв 42 г за последний интервал сбора данных о массе тела. Кишечная токсичность считается основной причиной смерти у этих крыс.

В ходе 1-месячного исследования на собаках одна самка и один самец, получавшие дозу 10 мг/кг/сут, были подвергнуты преждевременной эвтаназии на 12-й и 15-й дни, соответственно, из-за ухудшения состояния здоровья. Клинические признаки включали снижение активности, тремор, подозрение на обезвоживание, худобу, слабость, жидкий кал и рвоту. Обе собаки похудели из-за уменьшения потребления пищи. Поражения кишечника (атрофия ворсинок/слизистой оболочки, некроз крипт и кровоизлияния) были основной причиной ухудшения состояния, при этом тяжелая кроветворная гипоцеллюлярность костного мозга способствовала ухудшению состояния [3].

***Клинические признаки, масса тела и потребление пищи***

У крыс, получавших дозу ≥ 30 мг/кг/сут в течение 1 месяца, наблюдались слюноотделение, мокрый мех, сухая/шелушащаяся/красная/покрытая струпьями кожа, изменения меха (истончение, алопеция), выступающий позвоночник, обезвоживание, снижение активности и гиперчувствительность. При дозировке ≥ 10 мг/кг/сут потребление пищи, средняя масса тела и прирост массы тела были снижены. В 3-месячном исследовании на крысах не наблюдалось клинических признаков до дозы 30 мг/кг/сут, хотя потребление пищи было снижено на 30 мг/кг/сут, а средняя масса тела и прибавка массы тела снизились на ≥ 3 мг/кг/сут.

У собак, получавших 10 мг/кг/сут в течение 1 месяца, наблюдались те же клинические признаки, что и у собак, подвергнутых преждевременной эвтаназии. Мягкий/жидкий кал и снижение потребления пищи наблюдались при дозах ≥ 1 мг/кг/сут. Снижение массы тела и прирост массы тела происходили в основном при дозе 10 мг/кг/сут. В ходе 3-месячного исследования у самок наблюдалось незначительное снижение массы тела и прирост массы тела при дозах ≥ 0,3 мг/кг/сут, что было связано с уменьшением потребления пищи и выступающим позвоночником при дозах > 1 мг/кг/сут.

Считается, что большинство клинических признаков и влияние на массу тела у крыс и собак связано с поражением кишечника, вызванным абемациклибом [3].

***Влияние на тонкий и толстый кишечник***

Гиперплазия крипт от минимальной до умеренной степени, эпителиальная дегенерация/атрофия и нейтрофильное воспаление наблюдались в тонком и толстом кишечнике крыс, получавших дозы ≥ 30 мг/кг/сут в течение 1 месяца. Эти результаты сопровождались гематологическими эффектами: увеличением числа лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Снижение уровня общего белка, альбумина, глобулина и кальция в сыворотке крови при дозах ≥ 10 мг/кг/сут отражает их потерю через стенку кишечника. Можно отметить, что во всех срезах и при всех дозах сохранялась архитектура каждого соответствующего сегмента кишечника, эпителий был интактным (отсутствие явной эрозии/изъязвления слизистой оболочки), и в крипте происходила активная соответствующая регенерация (гиперплазия: крипта). Гиперплазия крипт от минимальной до легкой степени наблюдалась в двенадцатиперстной кишке крыс, получавших ≥ 10 мг/кг/сут в течение 3 месяцев, с сопутствующим снижением уровней общего белка, альбумина, глобулина и кальция в сыворотке крови.

У собак, которым вводили 10 мг/кг/сут в течение 1 месяца, наблюдалась атрофия ворсинок/слизистой оболочки от минимальной до выраженной степени (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка), гиперплазия крипт от минимальной до умеренной степени (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, слепая кишка, толстая кишка), некроз крипт от минимальной до легкой степени (тощая кишка, толстая кишка), легкое подострое воспаление (подвздошная кишка, слепая кишка) и минимальное или выраженное кровоизлияние (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка). В ходе 3-месячного исследования при применении доз до 3 мг/кг/сут воздействия на кишечник не наблюдалось.

Диарея, тошнота, рвота, боль в животе и снижение аппетита являются частыми нежелательными явлениями в клинических исследованиях абемациклиба [3].

***Воздействие на костный мозг и лимфоидную систему***

Во всех исследованиях на крысах и собаках наблюдалась гипоцеллюлярность костного мозга и истощение лимфоидной ткани в тимусе (связанное с уменьшением размеров тимуса и уменьшением массы тимуса) при дозах ≥ 10 мг/кг/сут (крысы) и ≥ 0,3 мг/кг/сут (собаки). У крыс было обнаружено дополнительное наблюдение в тимусе в виде медуллярной гиперцеллюлярности. Коррелирующие гематологические изменения у крыс и собак включали снижение соотношения миелоидных и эритроидных клеток (собаки), числа ретикулоцитов, числа эритроцитов в крови, гемоглобина и гематокрита, а также снижением числа лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов и эозинофилов. В 3-месячном исследовании на крысах также наблюдалось увеличение среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) при дозах ≥ 3 мг/кг/сут. У крыс, получавших дозу ≥ 10 мг/кг/сут в течение 3 месяцев, наблюдалось снижение АЧТВ, что, возможно, было связано с цитотоксичностью костного мозга.

При более высоких дозах (≥ 30 мг/кг/сут у крыс, ≥ 3 мг/кг/сут у собак) наблюдалось уменьшение лимфоидных фолликулов и зародышевых центров в лимфатических узлах и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника (GALT). У крыс паракортикальная гиперцеллюлярность отмечалась параллельно со снижением лимфоидной клеточности в В-клеточных областях. У собак наблюдалось снижение лимфоидной клеточности, затрагивающее как фолликулярные (В-клеточные), так и паракортикальные (Т-клеточные) области.

В ходе клинических исследований абемациклиба сообщалось об анемии и снижении числа лейкоцитов в крови. С доклинической точки зрения дальнейшие исследования не требуются [3].

***Влияние на мужскую репродуктивную систему***

У крыс, получавших дозу ≥ 10 мг/кг/сут в течение 1 месяца, наблюдалось снижение массы семенников и дегенерация семенников/истощение половых клеток, связанные с удержанием сперматид. Дополнительные наблюдения в мужских репродуктивных органах включали внутриклеточный дебрис в придатках семенников и снижение массы придатков семенников, снижение массы предстательной железы и атрофию предстательной железы, а также атрофию семенных пузырьков. Воздействие на семенники рассматривается в связи с фармакологическим действием абемациклиба на делящиеся клетки (митотические сперматогонии и мейотические сперматоциты), что приводит к нарушению сперматогенеза. Атрофия, наблюдаемая в предстательной железе и семенных пузырьках, считается обусловленной токсичностью со стороны семенников. В 3-месячном исследовании на крысах не наблюдалось токсичности со стороны репродуктивной системы самцов, несмотря на аналогичное воздействие при дозе 10 мг/кг/сут, как и в 1-месячном исследовании. Причина этого расхождения неясна.

У собак при дозах ≥ 3 мг/кг/сут в течение 1 месяца исследования наблюдалась незначительная дегенерация семенных канальцев с минимальным гипо/асперматогенезом семенников и соответствующей олиго/аспермией в придатках семенников. Эти эффекты стали более выраженными в 3-месячном исследовании, где снижение массы семенников, коррелирующее с минимальной или тяжелой дегенерацией/некрозом семенных канальцев и разрушением клеток придатка семенника, наблюдалось при дозах ≥ 0,3 мг/кг/сут. Выраженная олиго/аспермия тяжелой степени наблюдалась при дозе 3 мг/кг/сут.

Значение LOAEL для токсического воздействия на семенники у собак было ниже предполагаемого клинического значения AUC. Исходя из наблюдаемой токсичности для семенников, лечение абемациклибом может снижать мужскую фертильность. С доклинической точки зрения дальнейших действий не требуется [3].

***Влияние на почки***

У крыс, которым вводили абемациклиб в дозах > 30 мг/кг/сут в течение 1 месяца, наблюдалась минимальная или незначительная вакуолизация/дегенерация собирательных протоков. У самцов после восстановления наблюдалась базофилия канальцев, что свидетельствует о регенерации. В 3-месячном исследовании у крыс, получавших 30 мг/кг/сут, наблюдались легкие изменения со стороны клубочков, повышение частоты минимальной или умеренной дегенерации/регенерации канальцев, пигментации канальцев и минимального медуллярного некроза. Эти наблюдения сопровождались повышением уровня мочевины и креатинина у самцов, а также уменьшением объема мочи, увеличением удельного веса мочи и снижением pH у самцов. У собак воздействия на почки не отмечалось.

Клиническая значимость воздействия на почки у крыс пока не установлена. В клинических исследованиях было показано, что абемациклиб повышает уровень креатинина в сыворотке крови вследствие ингибирования транспортеров секреции почечных канальцев. У пациентов не было признаков нарушения функции почек [3].

***Влияние на легкие***

Абемациклиб вызывал накопление макрофагов в легких крыс, получавших терапию в дозе ≥ 10 мг/кг/сут в течение 1 месяца и в дозе ≥ 3 мг/кг/сут в течение 3 месяцев. При более высоких дозах (30 мг/кг/сут в 1-месячном исследовании, ≥ 10 мг/кг/сут в 3-месячном исследовании) наблюдалось воспаление легких. Заявитель предположил, что воспалительные изменения могли быть вызваны оппортунистической инфекцией, усугубленной нарушением иммунной системы, связанным с абемациклибом. Это кажется вполне вероятным объяснением.

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших абемациклиб, наблюдалась повышенная частота инфекций [3].

***Другие эффекты***

Микроскопические изменения надпочечников (минимальная или умеренная кортикально-цитоплазматическая эозинофилия/уменьшение вакуолизации) наблюдались у собак, получавших ≥ 1 мг/кг/сут в течение 1 месяца и ≥ 0,3 мг/кг/сут в течение 3 месяцев. Сопутствующим эффектом было заметное повышение уровня холестерина в сыворотке крови при тех же дозах. При более высоких уровнях дозы масса надпочечников значительно увеличивалась. В течение 1-месячного исследования в надпочечниках наблюдалась минимальная или незначительная инфильтрация мононуклеарными клетками при дозах ≥ 3 мг/кг/сут. У крыс наблюдалось повышение уровня холестерина при дозах ≥ 10 мг/кг/сут. Механизм, лежащий в основе наблюдаемого воздействия на надпочечники и уровень холестерина, неясен; однако это не считается нежелательным эффектом, и у пациентов не наблюдалось существенных изменений уровня холестерина.

Некоторые дополнительные наблюдения, не являющиеся нежелательными эффектами, включали накопление макрофагов в желчном пузыре у собак, получавших 3 мг/кг/сут в течение 3 месяцев; повышенное отложение пигмента в красной пульпе селезенки у собак, получавших ≥ 1 мг/кг/сут в течение 3 месяцев; вакуолизацию ацинарных клеток в поджелудочной железе и вакуолизацию макрофагов в селезенке крыс при дозах ≥ 30 мг/кг/сут.

Атрофия молочной железы наблюдалась у самцов крыс при дозах ≥ 10 мг/кг/сут в течение 1-месячного исследования. Поскольку подобных изменений не наблюдалось ни у самок крыс, ни у собак, клиническая значимость остается неопределенной. Дегенерация миофибрилл наблюдалась у крыс, получавших препарат в дозе 50 мг/кг/сут в течение 1 месяца. Поскольку это наблюдение произошло при экспозиции, примерно в 15 раз выше терапевтической AUC человека, его клиническая значимость считается низкой [3].

***Электрокардиография (ЭКГ)***

В 4 недельных и 3-месячных исследованиях токсичности на собаках не было выявлено связанного с терапией воздействия на морфологию, частоту сердечных сокращений, QT и интервалы QTc [3].

***Обратимость***

Гипоцеллюлярность костного мозга у крыс была необратимой. У собак наблюдалось стойкое снижение числа эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита; однако в конце периода восстановления число ретикулоцитов увеличилось, что указывает на регенеративную реакцию и коррелирует с микроскопическим экстрамедуллярным кроветворением в печени, отмеченным у всех животных в периоде восстановления при дозе 10 мг/кг/сут. Дегенерация семенников и внутрижелудочковый клеточный дебрис в придатках семенников, связанные со снижением массы семенников и придатков семенников, не выявили восстановления у крыс. Возможная связанная с препаратом дегенерация семенных канальцев с минимальным гипо/асперматогенезом и соответствующей олиго/аспермией в придатках семенников наблюдалась у одной собаки в периоде восстановления при дозе 10 мг/кг/сут. Поскольку продолжительность сперматогенного цикла у крыс и собак составляет 48-53 дня и прибл. 8 недель, соответственно, периоды восстановления в 4 недели имели недостаточную продолжительность для оценки полного восстановления [3].

### 3.3.3. Генотоксичность

Абемациклиб оценивали в стандартном наборе тестов на генотоксичность *in vitro* (мутации в бактериях, хромосомные аберрации) и *in vivo* (микроядра крыс). Дозы, использованные в микроядерном тесте, были намного выше, чем дозы, использованные в 28‑дневных исследованиях токсичности при многократном введении. Результаты были отрицательными и не выявили признаков генотоксического потенциала абемациклиба [3].

### 3.3.4. Канцерогенность

В соответствии с ICH S9, на момент регистрации абемациклиба исследования канцерогенности не проводились, учитывая предполагаемое лечение пациентов с распространенным раком. Это считалось приемлемым.

Позже, абемациклиб оценивали на канцерогенность в ходе 2-летних исследований на крысах и мышах. У самцов крыс ежедневное пероральное введение абемациклиба приводило к доброкачественным интерстициально-клеточным аденомам семенников при экспозиции, примерно в 1,5 раза превышающем клиническую экспозицию у человека. Кроме того, гиперплазия интерстициальных клеток наблюдалась при экспозиции, примерно в 0,1 раза меньше (т.е. примерно 10%) клинической экспозиции у человека. Неизвестно, применимы ли данные эффекты к человеку. У мышей или самок крыс не было обнаружено опухолевых изменений, которые могли быть отнесены за счет введения абемациклиба.

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Абемациклиб может снижать фертильность у мужчин с репродуктивным потенциалом. В исследованиях токсичности при многократном введении продолжительностью до 3 месяцев результаты, связанные с абемациклибом, со стороны семенников, предстательной железы и семенных пузырьков, включали снижение массы органов, внутриклеточный дебрис, гипоспермию, расширение канальцев, атрофию и дегенерацию/некроз. Эти эффекты наблюдались у крыс и собак при экспозиции, примерно в 2 и 0,02 раза выше клинической экспозиции у человека, соответственно. В исследовании фертильности на самцах крыс абемациклиб не оказывал влияния на репродуктивную функцию.

В исследовании фертильности самок крыс и раннего эмбрионального развития, а также в исследованиях токсичности при многократном введении абемациклиб не оказывал влияния на репродуктивную функцию или какого-либо важного воздействия на женские репродуктивные органы, указывающие на риск нарушения фертильности у самок [3].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

Влияние абемациклиба на развитие эмбриона и плода оценивали на крысах в диапазоне доз от 1, 4 до 15 мг/кг/сут. Снижение потребления пищи, прироста массы тела и массы тела при дозе ≥ 4 мг/кг/сут. Лечение не оказывало влияния на материнские показатели. Снижение массы матки и плода наблюдалось при дозах ≥ 4 мг/кг/сут. При дозе 15 мг/кг/сут наблюдалось увеличение частоты пороков развития сердечно-сосудистой системы плода. Кроме того, при дозе 15 мг/кг/сут наблюдались пороки развития хвоста у двух плодов из разных пометов, повышенная частота пороков развития ребер (статистически незначимые) и увеличение частоты изменений скелета. При дозе 4 мг/кг/сут наблюдалось незначительное увеличение частоты сердечно-сосудистых пороков развития и изменений того же типа, что и при дозе 15 мг/кг/сут. Нельзя исключать связь с введением абемациклиба.

Экспозиция (AUC(0-24)) при дозе 4 мг/кг/сут составила 5250 нг х ч/мл в ДГ 17, что соответствует 1,5 кратному превышению клинической экспозиции у человека в дозе 400 мг/сут. NOAEL для материнской токсичности и развития эмбриона/плода составляла 1 мг/кг/сут, что соответствует AUC0-24 843 нг х ч/мл на 17 й день гестации. Это в 0,2 раза превышает клиническую экспозицию при максимальной терапевтической дозе (400 мг/сут).

Основываясь на этих результатах, считается, что абемациклиб оказывает тератогенное действие на крыс при клинически значимых уровнях экспозиции [3].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

Исследований пренатального и послеродового развития проведено не было [3].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Исследований ювенильной токсичности проведено не было [3].

#### 3.3.5.5. Онтогенетическая токсичность

Абемациклиб обладал тератогенным потенциалом и вызывал снижение массы плода при экспозиции в организме матери, аналогичной таковой при рекомендуемой дозе у человека [3].

#### 3.3.6. Местная переносимость

Местную переносимость абемациклиба после перорального введения оценивали в исследованиях токсичности при многократном введении. В этих исследованиях не было выявлено эффектов, указывающих на местное раздражение. Потенциальное раздражение глаз и кожи оценивали в анализе прозрачности/непрозрачности бычьей роговицы (BCOP) *in vitro* и исследовании кожной токсичности *in vivo* на крысах, соответственно. Результаты показали, что абемациклиб не вызывает раздражения глаз и кожи [3].

### 3.3.7. Токсикокинетика

После ежедневного перорального введения абемациклиба через зонд средняя экспозиция (Cmax и AUC0-24ч) абемациклиба у крыс и собак, как правило, увеличивалась пропорционально дозе. У обоих видов наблюдалась незначительная кумуляция (в 1,5-3 раза). Четких гендерных различий выявлено не было. Среднее значение AUC0-24ч экспозиции абемациклиба у крыс при МПД в 3-месячном исследовании составило 31050 нг/ч/мл, что соответствует 9 кратному превышению терапевтической экспозиции у человека в дозе 400 мг/сут. Кратные значения AUC в NOAEL (1-месячное исследование) и LOAEL (3-месячное исследование) по сравнению с клинической AUC составили прибл. 3-4 раза и 1 раз, соответственно. У собак средняя экспозиция AUC0-24ч при МПД в 3-месячном исследовании составила 1565 нг/ч/мл, что в 0,5 раза превышало максимальную экспозицию у человека [3].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Токсичность метаболитов

Два основных человеческих метаболита М2 и М20 были проанализированы в ходе 3-месячных исследований на крысах и собаках. У крыс экспозиция в пересчете на AUC0-24ч была выше, чем у человека. Таким образом, M2 был квалифицирован токсикологически. Воздействие М20 было в 22 раза меньше, чем наблюдалось у человека. Однако в биологических жидкостях М20 и его последующий метаболит М21 выводились у собак в тех же концентрациях (в % от дозы), что и у человека.

M2 и M20 оценивали на генотоксичность в тестах *in vitro* на бактериальные мутации (тест Эймса) и хромосомные аберрации. Оба метаболита дали отрицательный результат в тесте Эймса. Исследования M2 и M20 не соответствовали принципам GLP, однако заявитель предоставил подробное описание состава и стабильности, что подтверждает обоснованность исследований. В тестах на хромосомные аберрации *in vitro* M2 и M20 в 3-часовых анализах с метаболической активацией или без нее вызывали значительное увеличение числа клеток с эндоредупликацией. Это могло быть связано с воздействием на процесс митоза или нарушением клеточного цикла [3].

#### 3.3.8.2. Фототоксичность

Признаков кожной или офтальмологической фототоксичности не было выявлено после 3 дневного перорального введения абемациклиба в дозах до 40 мг/кг/сут пигментированным крысам Лонг Эванс после однократного воздействия УФ излучения примерно через 2 часа после введения окончательной дозы [3].

## Список литературы

1. EMA. Verzenios. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\_en.pdf
2. FDA. NDA/BLA Multi‐disciplinary Review and Evaluation NDA 208716 VERZENIO (abemaciclib). February 1, 2016. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208716Orig1s000MultidisciplineR.pdf>
3. EMA. Assessment report Verzenios. EMEA/H/C/004302/0000. 26 July 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf>

**4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА**

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-ABM, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат абемациклиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Зенлистик, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия), которому DT-ABM полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея минимальные отличия в качественном составе пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах абемациклиб у человека, полученные в исследованиях препарата Зенлистик. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ABM пока не проводилось.

Клиническая разработка абемациклиба включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с распространенным раком, исследования фармакокинетики с однократным применением были проведены с участием здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени и у пациентов с раком и влияния пищи у здоровых добровольцев, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с HR+, HER2- ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, с HR+, HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали и, которые не получали, системную терапию при этом заболевании, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения абемациклиба.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев, представленных в отчетах FDA, абемациклиб хорошо переносился в дозах 200 мг и 400 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. У пациентов абемациклиб применялся в виде однократных доз до 150 мг два раза в сутки.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев, всасывание абемациклиба происходит медленно, с Tmax 8 часов и средней абсолютной биодоступностью приблизительно 45%. Равновесное состояние было достигнуто в течение 5 дней после повторного применения препарата два раза в сутки, и абемациклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 3,7 (58 % CV) и 5,8 (65 % CV) на основе Cmax и AUC, соответственно. Прием пищи с высоким содержанием жира увеличивал совокупную AUC абемациклиба и его активных метаболитов на 9% и повышал Cmax на 26 %. Средний геометрический системный объем распределения составляет приблизительно 750 л (69% CV). У здорового участника связывание абемациклиба с белками составило 96%, метаболитами М2 – 93% и М20 – 98%. Связывание с белками было ниже у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Абемациклиб метаболизируется до нескольких метаболитов, главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 3A4. Первичной биотрансформацией является гидроксилирование до метаболита, который циркулирует с AUC 77% от исходного препарата. Средний геометрический печеночный клиренс (CL) абемациклиба составил 21,8 л/ч (39,8 % CV), средний период полувыведения абемациклиба из плазмы крови –- 24,8 часа (52,1 % CV). После однократного приема внутрь [14С]-абемациклиба примерно 81% от дозы выводилось с калом и 3,4 % – с мочой. Большая часть дозы, выведенной с калом, представляла собой метаболиты.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности абемациклиба были проведены у пациентов с HR+, HER2- ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, HR+, HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали и, которые не получали, системную терапию при этом заболевании.

В регистрационных исследованиях абемациклиба приняло участие в общей сложности 6799 пациентов. Из них 5 637 пациентов получали терапию по поводу HR-положительного, HER2-негативного раннего рака молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, 493 пациента по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, которые ранее не получали системную терапию при этом заболевании, 669 пациентов по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы. Во всех исследованиях абемациклиб назначался в дозе 300 мг/сутки (по 150 мг два раза в сутки).

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении абемациклиба в сравнении с эндокринной терапией во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась при применении абемациклиба. Так, у пациентов с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива увеличивается 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) с 79,4% до 85,8% (+6,4%) и снижается риск рецидива на 33,6 % (p<0,0001) при приеме абемациклиба; увеличивается 4-летняя выживаемость без отдаленных метастазов с 5% до 88,4%. (+5.9%) и снижается риск рецидива на 34,1% (p<0,0001) при приеме абемациклиба. Терапия с абемациклибом у пациентов с HR+/HER2- РРМЖ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания сопровождалась значительным увеличением ВБП при отношении рисков в 0,543 (95% ДИ 0,409-0,723; P=0,000021; медиана ВБП не была достигнута в группе абемациклиба, составив 14,7 месяца в группе плацебо). ЧОО составила 59% в группе абемациклиба и 44% в группе плацебо (P=0,004). Медиана ВБП у пациентов с HR+/HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант (ОР 0,553 [95 % ДИ: 0,449, 0,681]); медиана ВБП составила 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяцами в группе, получавшей плацебо + фулвестрант. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 44,7 % и увеличению медианы ВБП на 7,2 месяца у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности абемациклиба, полученные в ходе рандомизированных открытых многоцентровых исследований III фазы monarchE, MONARCH 2 и MONARCH 3. Профиль безопасности основан на объединенных данных 6799 пациентов, получавших абемациклиб по утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, усталость, тошнота, рвота, снижение аппетита и алопеция.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были нейтропения, лейкопения, диарея и лимфопения.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Программа исследований клинической фармакологии с однократным применением была проведена с участием здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени и у пациентов с раком, в то время как исследования с многократным применением были проведены с участием пациентов с распространенным раком.

***Всасывание***

Всасывание абемациклиба происходит медленно, с Tmax 8 часов и средней абсолютной биодоступностью приблизительно 45%. В диапазоне терапевтических доз 50-200 мг увеличение экспозиции в плазме крови (AUC) и Cmax приблизительно пропорционально дозе. Равновесное состояние было достигнуто в течение 5 дней после повторного применения препарата два раза в сутки, и абемациклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 3,7 (58% CV) и 5,8 (65% CV) на основе Cmax и AUC, соответственно. Прием пищи с высоким содержанием жира увеличивал совокупную AUC абемациклиба и его активных метаболитов на 9% и повышал Cmax на 26%. Эти изменения не были признаны клинически значимыми. Таким образом, абемациклиб можно принимать как с пищей, так и без нее [1].

Исследование абсолютной биодоступности абемациклиба было проведено с участием 11 здоровых пациентов с использованием метода внутривенного индикатора. Участники получали однократную пероральную дозу абемациклиба и через 6 ч в тот же день внутривенно приблизительно 0,4 мг 13С8-абемациклиба. Абсолютная биодоступность оценивалась в 45% при умеренной межиндивидуальной вариабельности (CV 19%).

Исследования I и II фазы были проведены с ранними лекарственными формулами капсул (C1 и C2) и лекарственной формой капсул C3, регистрационные исследования (MONARCH 1-3) были проведены с лекарственной формой капсул C3 (в основном в дозе 50 мг). Было проведено исследование биоэквивалентности для сравнения препарата в лекарственной форме таблеток, предназначенных для продажи (50 мг, 150 мг), с лекарственной формой капсул С3 (50 мг). Была показана биоэквивалентность как для Cmax, так и для AUC как для таблеток 3x50 мг, так и для таблеток 150 мг, по сравнению с капсулами, использовавшимися в опорных исследованиях, с узкими доверительными интервалами и соотношениями, близкими к 1.

Влияние пищи с высоким содержанием жира на ФК абемациклиба после приема таблетки 150 мг (коммерческая лекарственная форма T1) было изучено у 24 здоровых участников. Прием пищи незначительно увеличивал экспозицию абемациклиба, при этом AUCinf была выше на 13%, а Cmax – на 29% в состоянии после приема пищи. Также наблюдалось незначительное увеличение экспозиции метаболитов М2 и М20 (AUCinf на 11 % и 2 % выше, соответственно). Различий в Tmax обнаружено не было [3].

***Распределение***

Средний геометрический системный объем распределения составляет приблизительно 750 л (69% CV) [1].

Связывание абемациклиба (0,3-10 мкМ) с белками плазмы крови человека, а также микросом печени человека *in vitro* было изучено с использованием 6-часового равновесного диализа, и при 0,3 мкМ (средняя клиническая Cmax) 97% препарата связывалось с белками плазмы. В новом исследовании *in vitro*, включающем также активные метаболиты, среднее связывание абемациклиба с белками при 1 мкМ составило 94%, 92% для М2 и 98% для М20. Эти данные были использованы при расчете активной субстанции.

Связывание абемациклиба и его метаболитов с белками плазмы *ex vivo* также определяли в образцах плазмы крови из исследования нарушения функции печени, собранных примерно через 6 часов после применения препарата. Использовался равновесный диализ. У здорового участника связывание абемациклиба с белками составило 96%, метаболитами М2 – 93% и М20 – 98%. Связывание с белками было ниже у пациентов с тяжелым нарушением функции печени [3, 4].

***Метаболизм***

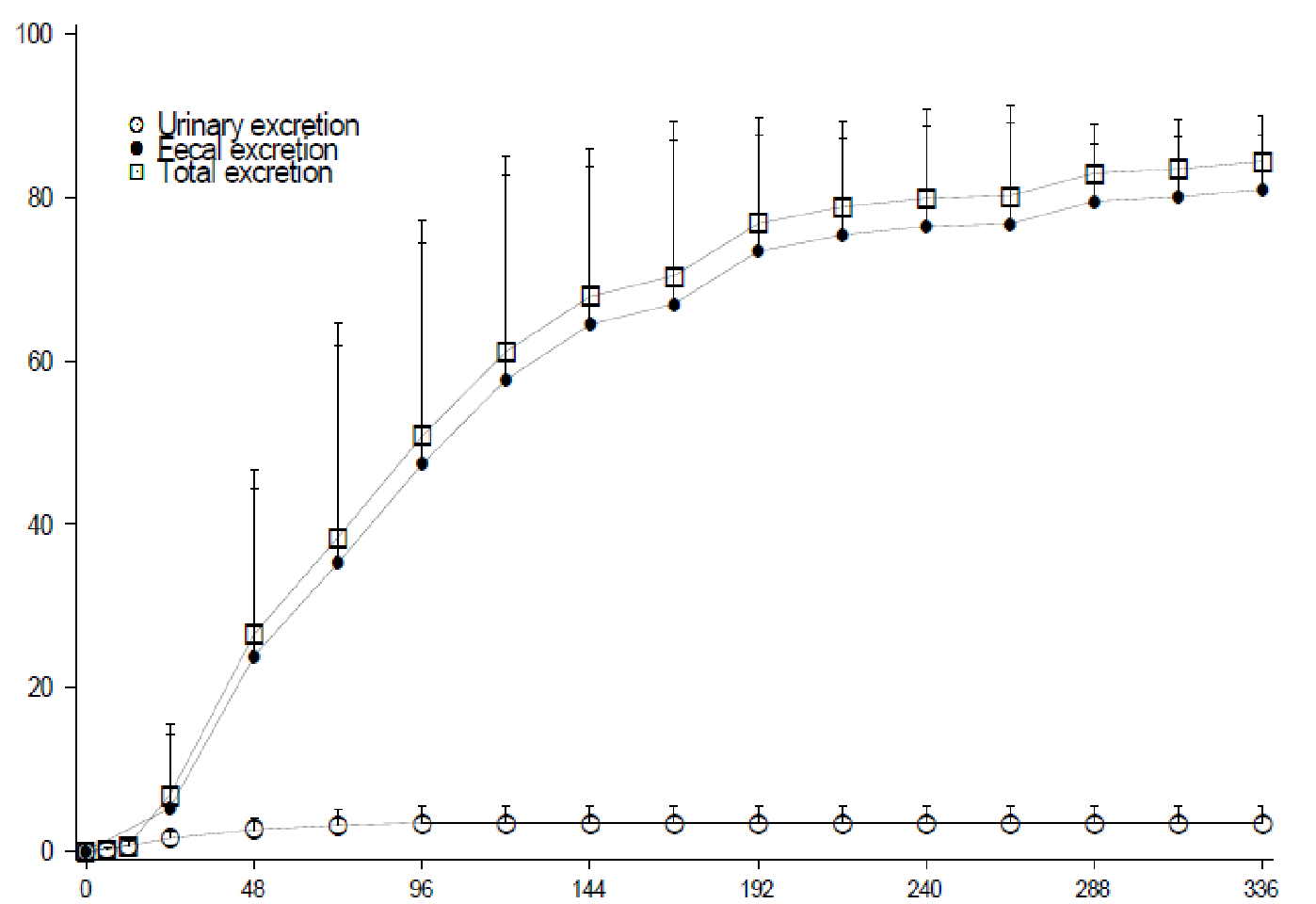
Печеночный метаболизм является основным путем выведения абемациклиба. Абемациклиб метаболизируется до нескольких метаболитов, главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 3A4. Первичной биотрансформацией является гидроксилирование до метаболита, который циркулирует с AUC 77% от исходного препарата. Кроме того, N- дезэтил и N-дезэтилгидроксиметаболиты циркулируют с AUC, составляющими 39% и 15% от исходного препарата. Эти циркулирующие метаболиты имеют такую же эффективность, как и абемациклиб [1].

***Выведение***

Средний геометрический печеночный клиренс (CL) абемациклиба составил 21,8 л/ч (39,8% CV), средний период полувыведения абемациклиба из плазмы крови – 24,8 часа (52,1% CV). После однократного приема внутрь [14С]-абемациклиба примерно 81% от дозы выводилось с калом и 3,4% – с мочой. Большая часть дозы, выведенной с калом, представляла собой метаболиты [1].

Было проведено исследование баланса массы тела, в ходе которого 6 здоровых участников получали однократную пероральную дозу 150 мг LY2835219, содержащую [14C]-LY2835219 (приблизительно 5 мкКи), введенную в виде раствора для приема внутрь натощак (за 10 ч до и через 4 часа после применения препарата). Общая степень извлечения в ходе исследования составила 84,4 %. В среднем (±СО) 81,0 (±6,71)% от дозы выводилось с калом, 3,43 (±2,20)% – с мочой в течение последнего интервала отбора проб (336 часов после применения препарата). Большая часть введенной радиоактивности была обнаружена в первые 192 часа после применения препарата с калом (73,4%). Из-за небольшого количества препарата, выделяемого с мочой, профилирование метаболитов проводилось только в кале. Исходный препарат и 6 метаболитов (M1, M2, M18, M20, M21 и M22) были обнаружены в кале, и вместе они составляли до 59% введенной дозы, что составляет приблизительно 70% восстановленной радиоактивности. Основным выделяемым метаболитом был окислительный метаболит М2 [2, 5].

**Рисунок 4-1.** Среднее арифметическое (+СО) суммарная экскреция общей радиоактивности с мочой и калом в целом после перорального приема однократной дозы [14C]-LY2835219 в дозе 150 мг у здоровых участников [3].



Оценку субстрата P-gp, а также BCRP для абемациклиба и М2 проводили с использованием монослоев клеточной линии хозяина (клетки Мадин-Дарби почек собак (MDCK), трансфицированных геном множественной лекарственной устойчивости человека (MDR1) при концентрации субстрата 5 мкМ. Было показано, что обе молекулы являются субстратами как для P-gp, так и для BCRP. В исследовании *in vitro* на клетках HEK, трансфицированных генами-переносчиками, был сделан вывод, что абемациклиб не является субстратом OATP1B1, но технические проблемы не позволили сделать выводы относительно OATP1B3.

Исследования *in vitro* с использованием рекомбинантных CYP человека и истощения субстрата показали, что метаболизм абемациклиба и его активных метаболитов М2 и М20, катализируемый CYP, почти полностью катализируется CYP3A4.

Профиль общей радиоактивности, исходного соединения и основных метаболитов в плазме крови после однократного применения абемациклиба показан на рисунке 4.1-1. Исходное соединение составляло 34% от общей радиоактивности в плазме крови, тогда как основные метаболиты М2 и М20 составляли 13 и 26%, соответственно. M18 составлял примерно 5% от общей радиоактивности [3, 5].

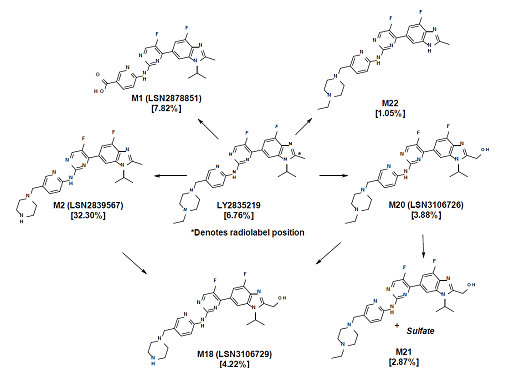
**Рисунок 4-2.** Средние арифметические (+ стандартное отклонение (СО)) концентрации абемациклиба (LY2835219), метаболитов и общей радиоактивности в плазме крови после приема внутрь однократной дозы 150 мг [14C]LY2835219 у здоровых участников. (LSN3106726=M20, LSN2839567=M2, LSN3106729=M18) [3].

|  |  |
| --- | --- |
| Линейная шкала | |
| Концентрация | 0 |
| **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** | Время после применения препарата (ч) |
| Полулогарифмическая шкала | |
| Концентрация |  |

Время после применения препарата (ч)

|  |
| --- |
| Общая радиоактивность в плазме крови (нгЭкв/г)  LY2835219 в плазме (нг/мл)  LSN2839567 в плазме (нг/мл)  LSN3106729 в плазме (нг/мл)  LSN3106726 в плазме (нг/мл) |

**Рисунок 4-3.** Абемациклиб (LY2835219) и метаболиты выводятся с калом [в % от дозы] после однократного приема внутрь 150 мг абемациклиба, содержащего приблизительно 5 мкКи [14C]-абемациклиба у здоровых участников [3].



Исследование взаимодействия с кларитромицином подтвердило роль CYP3A4 в метаболизме абемациклиба. Расчетная доля, метаболизируемая CYP3A4 (fm) в анализе физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK), составила 0,89. Метаболиты M2 и M20 являются субстратами для CYP3A4, и метаболизм CYP3A4, по-видимому, играет роль в их выведении. М2 также выводится в кале. M2 является субстратом для P‑gp, а также BCRP, и эти транспортные белки могут способствовать активной секреции M2 [3].

**Линейность фармакокинетики**

Данные по однократному приему не указывали на существенное отклонение от пропорциональности дозе. В исследовании с многократным применением и повышением дозы предварительный анализ ФК данных для начальных 4 уровней доз, изученных при однократном ежедневном приеме (50, 100, 150 и 225 мг в сутки), показал увеличение экспозиции менее, чем пропорциональное дозе. В связи с этой тенденцией был введен режим применения два раза в сутки, и были протестированы дозы от 75 до 275 мг в сутки, при этом не наблюдалось существенных отклонений от пропорциональности дозе. В исследовании QT были изучены дозы от 200 до 600 мг без признаков нелинейности. Однако, как в популяционном ФК-моделировании, так и в модели PBPK включен нелинейный компонент, предполагающий более низкую биодоступность при более высоких дозах.

Коэффициент накопления при клинических дозах 150 и 200 мг оценивался в 2,5-2,6, что соответствует ожидаемому для препарата с периодом полувыведения около 24 часов [3, 6].

Проведено клиническое исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность абемациклиба на пациентах с раком молочной железы, немелкоклеточным раком легких и другими прогрессирующими солидными опухолями, которые принимали абемациклиб в дозах от 50 до 225 мг один раз в день и от 75 до 275 мг два раза в день[[1]](#footnote-1). В данном исследовании также оценивалась клиническая фармакология. Согласно приведенному исследованию, фармакокинетика абемациклиба является линейной: AUC повышалась пропорционально в дозах от 50 до 200 мг, Cmax повышалась пропорционально в дозах от 50 до 200 мг, но возрастала менее пропорционально при дозах 225 мг и выше.

**Таблица 4-1.** Данные фармакокинетики абемациклиба после приема одной дозы.

| **Параметр** | **Абемациклиб**  **50 мг 1 раз в сутки (n=4)** | **Абемациклиб**  **150 мг 1 раз в сутки (n=85)** | **Абемациклиб**  **200 мг 1 раз в сутки (n=117)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Разовая доза*** | | | |
| Tmax (ч) | 3,99 (2,12-4,35) | 6,0 (2,0-70,53) | 6,02 (1,98-1,5) |
| Cmax (нг/мл) | 39,6±54,0 | 114,0±83,0 | 158,0±92,0 |
| AUC(0-tlast) (нг/ч/мл) | 1060±68 | 3420±82 | 4600±96 |
| AUC(0-tlast) /доза | 21,2 | 22,8 | 23,0 |
| Различие, % | - | 0,075 | 0,008 |
| AUC(0-∞) | 1270±88 | 4010±80 | 5220±105 |
| AUC(0-∞) / доза | 25,4 | 26,73 | 26,1 |
| Различие, % | - | 5,2 | -2,3 |
| **Примечание:**  Для показателей Cmax и AUC данные приведены в формате среднее (стандартное отклонение), для показателей Tmax – в формате медиана (диапазон); | | | |

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что различия между скорректированными по дозе AUC (для дозировок 25 мг - 225 мг) находились в пределах ±25 процентов, что является критерием признания линейности фармакокинетики согласно п. 59 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов к выпуску дозировок в рамках Евразийского экономического союза".

В связи с тем, что фармакокинетика пациентов и здоровых добровольцев не имеет существенных отличий[[2]](#footnote-2), эти данные можно экстраполировать на здоровых добровольцев. Учитывая данные представленного клинического исследования о линейности фармакокинетики у пациентов с раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого и другими солидными опухолями в дозах от 50 до 200 мг можно сделать вывод о линейности фармакокинетики у здоровых добровольцев в диапазоне доз от 50 до 200 мг включительно.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Влияние возраста, пола и массы тела***

Возраст, пол и масса тела не оказывали влияния на экспозицию абемациклиба в анализе популяционной фармакокинетики у пациентов с раком (135 мужчин и 859 женщин; возрастной диапазон от 24 до 91 года; масса тела от 36 до 175 кг) [1].

Отдельное исследование I фазы было проведено с участием японских пациентов. Переносимость суточной дозы 200 мг в этой популяции была подтверждена. Вариабельность ФК была значительной, но было обнаружено, что средняя экспозиция (AUC0-T) в группе, получавшей 200 мг (3020 нг х ч/мл; CV 73%) была аналогична таковой после применения абемациклиба 200 мг в предыдущем исследовании I фазы (JPBA; 3000 нг х ч/мл; CV 69%). Дополнительных данных о влиянии расы на фармакокинетику абемациклиба нет [3].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Абемациклиб метаболизируется в печени. Легкое (класс А по шкале Чайлда-Пью) и умеренное (класс В по шкале Чайлда-Пью) нарушение функции печени не оказывало влияния на экспозицию абемациклиба. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда-Пью) AUC0-∞ абемациклиба и несвязанного абемациклиба с поправкой на эффективность плюс его активные метаболиты увеличивались в 2,1 и 2,4 раза, соответственно. Период полувыведения абемациклиба увеличивался с 24 до 55 часов [1].

***Пациенты с нарушением функции почек***

Почечный клиренс абемациклиба и его метаболитов незначителен. Легкое и умеренное нарушение функции почек не оказывало влияния на экспозицию абемациклиба. Данные о пациентах с тяжелым нарушением функции почек, терминальной стадией почечной недостаточности или о пациентов, находящихся на диализе, отсутствуют [1].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

***Данные in vitro***

Была проведена полная программа исследований лекарственных взаимодействий *in vitro*. Пороговое значение для клинической значимости системных взаимодействий (50 x Cmax) составляло 0,5 мкМ. Используя параметры всасывания пороговая предпеченочная концентрация (25xCmax, вход) составляло 1,9 мкМ. Наихудшая концентрация в кишечнике (0,1 x доза/250 мл) составила бы 160 мкМ.

Прямого ингибирования абемациклибом или метаболитами М2 или М20 какого-либо из изученных ферментов CYP при концентрациях в плазме крови, соответствующих системной экспозиции, не наблюдалось. Незначительное ингибирование (28% и 33%, соответственно) CYP3A4 и CYP2C19 наблюдалось при самой высокой изученной концентрации (12,5 мкМ). Данные при концентрациях, соответствующих экспозиции в желудочно-кишечном тракте, отсутствуют. Риск зависимого от времени ингибирования можно было бы исключить при системных концентрациях, однако диапазон концентраций не охватывал значения, имеющие отношение к экспозиции в желудочно-кишечном тракте. Индукцию *in vitro* изучали в двух исследованиях на гепатоцитах человека. Индукции не наблюдалось, однако для некоторых ферментов отмечалась тенденция к дозозависимому снижению экспрессии мРНК. Данные при концентрациях, соответствующих экспозиции в желудочно-кишечном тракте, отсутствуют. В настоящее время проводится клиническое исследование лекарственного взаимодействия для изучения потенциального воздействия абемациклиба с ферментами CYP [3, 7].

Абемациклиб ингибировал как P‑gp, так и BCRP *in vitro* в мембранных пузырьках. Системное ингибирование P‑gp маловероятно, согласно данным *in vitro*, однако нельзя исключить риск ингибирования как P‑gp, так и BCRP в желудочно-кишечном тракте, а также системного BCRP. Было проведено исследование ЛВ с субстратом P‑gp лоперамидом, тогда как исследование с субстратом BCRP не проводили. Ингибирования переносчиков OAT отмечено не было, и OATP1B1 и OATP1B3 ингибировались только при концентрациях, превышающих предельные значения для клинической значимости. Риск клинического ингибирования OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2 на основании данных *in vitro* исключить нельзя. Было проведено клиническое исследование лекарственного взаимодействия с метформином [3, 8].

***Данные in vivo***

Были проведены исследования лекарственного взаимодействия *in vivo* с кларитромицином и рифампицином (абемациклиб в качестве препарата, являющегося объектом воздействия), а также метформином и лоперамидом (абемациклиб в качестве препарата, оказывающего воздействие).

Было проведено двухпериодное исследование с фиксированной последовательностью для изучения влияния ингибирования CYP3A кларитромицином на метаболизм абемациклиба. В 1-м период применяли однократную пероральную дозу абемациклиба 50 мг с последующим 7 дневным периодом отмывки. Во 2-м периоде кларитромицин в дозе 500 мг применяли 2 раза в сутки в течение 5 дней. На 5-й день абемациклиб применяли однократно в дозе 50 мг примерно через 30 минут после применения кларитромицина. Прием кларитромицина продолжался еще в течение 7 дней после однократной дозы абемациклиба. Забор образцов для ФК анализа абемациклиба, а также M2, M18 и M20, проводили через 7 дней после применения препарата в 1 м периоде и через 10 дней после применения препарата во 2-м периоде. Одновременное применение кларитромицина увеличивало экспозицию препарата после однократного применения абемациклиба. Воздействие на абемациклиб было более заметным (AUC(0-∞) увеличилась в 3,4 раза), чем на активную субстанцию (определяется как сумма несвязанного исходного препарата+М2+М20 с поправкой на эффективность), увеличившись в 2,5 раза [3, 7].

Было проведено двухпериодное исследование с фиксированной последовательностью для изучения влияния индукции CYP3A рифампицином на метаболизм абемациклиба у здоровых участников. Абемациклиб вводили перорально в виде однократной дозы 200 мг 2 раза; отдельно в 1-й день 1-го периода и в комбинации с 600 мг рифампицина на 7-й день 2-го периода, после 6 дней применения рифампицина один раз в сутки.

Одновременное применение рифампицина существенно снижало экспозицию абемациклиба, AUC(0-∞) снизилась на 95 %. Кроме того, экспозиция метаболитов М2 и М20 уменьшилась, но эффект был меньшим (65% и 80%, соответственно) [3, 7].

**Рисунок 4-4.** Средние арифметические профили зависимости концентрации абемациклиба в плазме крови от времени (левая панель) и общего количества испытуемых веществ (правая панель) после однократного применения только абемациклиба 50 мг или его применения с кларитромицином 500 мг в течение 12 часов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Концентрация абемациклиба в плазме крови (нМ) | Абемациклиб 50 мг  Абемациклиб 50 мг + кларитромицин | Общая концентрация аналита в плазме крови (нМ) | Абемациклиб 50 мг  Абемациклиб 50 мг + кларитромицин |
|  | Время после введения (ч) |  | Время после введения (ч) |

**Рисунок 4-5.** Средние арифметические профили зависимости концентрации абемациклиба в плазме крови от времени (левая панель) и общего количества испытуемых веществ (правая панель) после однократного применения только абемациклиба 200 мг или его применения с рифампицином 600 мг один раз в сутки у здоровых участников.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Концентрация абемациклиба в плазме крови (нМ) | Абемациклиб 200 мг  Абемациклиб 200 мг + рифампицин | Общая концентрация аналита в плазме крови (нМ) | Абемациклиб 200 мг  Абемациклиб 200 мг + рифампицин |
|  | Время после введения (ч) |  | Время после введения (ч) |

Было проведено 4-периодное рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием здоровых участников для изучения влияния абемациклиба 400 мг на почечные транспортеры OCT2, MATE1 и MATE2-K, оцениваемого по ФК метформина, и на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), оцениваемую по клиренсу внутривенного (в/в) вводимого йогексола (CL).Сорок пациентов (4 мужчины, 36 женщин) были рандомизированы для прохождения 1 из 4 последовательностей лечения и получали абемациклиб или плацебо в течение 4 периодов (2 периода оценки метформина и 2 периода оценки йогексола). В периоды оценки метформина участники получали однократную пероральную дозу абемациклиба 400 мг или плацебо, за которой через 5 часов следовала однократная пероральная доза метформина 1000 мг. В периоды оценки йогексола участники получали однократную пероральную дозу абемациклиба 400 мг или плацебо, за которой через 8 часов следовало применение 5 мл (3235 мг) раствора Омнипак 300 (йогексол) в виде инфузии в течение около 15 минут. Уровень метформина определяли как в плазме крови, так и в моче, в течение 36 часов после приема метформина [3, 9].

Абемациклиб значительно увеличивал экспозицию метформина по сравнению с плацебо, с увеличением AUC(0-∞) и Cmax на 37% и 22%, соответственно, и значительно сокращал CL метформина, при этом почечный клиренс (CLR) и клиренс секреции мочи (CLRS) снижались на 45 % (отношение CLR 0,550) и 62 % (CLRS соотношение 0,381), соответственно. Однократный прием абемациклиба внутрь в дозе 400 мг по сравнению с плацебо не оказывал влияния на СКФ, измеряемую по клиренсу йогексола [3, 9].

Также было проведено исследование ЛВ с субстратом P‑gp лоперамидом. После однократного приема лоперамида 8 мг одновременно с абемациклибом 400 мг средние значения AUC(0-tlast), AUC(0-∞) и Cmax лоперамида увеличивались на 13%, 9% и 35%, соответственно, по сравнению с лоперамидом 8 мг, применяемым по отдельности или с плацебо. Более значительное повышение наблюдалось для N‑десметиллоперамида, основного метаболита лоперамида, концентрация которого увеличивалась на 94% при AUC(0-tlast) на 47% при AUC(0-∞) и на 133% при Cmax при одновременном применении лоперамида с абемациклибом [3].

**Рисунок 4-6.** Средние арифметические (+СО) профили зависимости концентрации лоперамида в плазме крови (верхний график) и N-десметиллоперамида (нижний график) от времени после однократного приема внутрь лоперамида 8 мг по отдельности/лоперамида 8 мг + плацебо (черные символы) и лоперамида 8 мг + абемациклиб 400 мг (открытые символы) у здоровых добровольцев.

|  |  |
| --- | --- |
| Концентрация лоперамида в плазме крови (нг/мл) |  |
|  | Время после применения препарата (ч) |
| Концентрация N‑десметиллоперамида в плазме крови (нг/мл) |  |
|  | Время после применения препарата (ч) |

Проводится исследование лекарственного взаимодействия для оценки влияния многократного применения абемациклиба на ФК субстратов CYP мидазолама, кофеина, варфарина и декстрометорфана. Представленный промежуточный анализ не указывает на клинически значимое воздействие на исследуемые субстраты, однако для оценки результатов исследования ожидаются окончательные данные, которые заявителю следует представить.

Также были представлены фармакокинетические данные многоцентрового амбулаторного нерандомизированного открытого исследования Ib фазы по изучению безопасности и переносимости абемациклиба в комбинации с летрозолом, анастрозолом, тамоксифеном или экземестаном у пациентов с HR+ и HER2-мРМЖ. Данных по одному препарату предоставлено не было, и в ходе исследования была разрешена коррекция дозы; следовательно, формальная оценка потенциального фармакокинетического взаимодействия не могла быть проведена. Сравнение данных с 1-го по 28-й день, а также сравнение с историческими данными не выявило существенного ФК взаимодействия между абемациклибом и препаратами эндокринной терапии [3].

Абемациклиб – слабоосновный препарат, растворимость которого зависит от pH, при этом при pH 6,8 растворимость ниже, чем при более низком pH. Клиническое исследование для оценки влияния антацидов на всасывание абемациклиба не проводили. Поскольку самая высокая доза абемациклиба (200 мг) растворима менее чем в 250 мл до pH 6,8, одновременное применение антацидного препарата едва ли окажет влияние на всасывание и экспозицию абемациклиба. Кроме того, растворимость фармацевтической субстанции абемациклиба в моделируемой кишечной жидкости натощак и после приема пищи значительно выше, чем при pH 6,8, при концентрациях 5,3 мг/мл и 31 мг/мл, соответственно.

Исследование лекарственных взаимодействий с применением оральных контрацептивов не проводили [1].

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

***Генетические различия в ФД ответе***

Клинически молекулярный коррелят переменной чувствительности к ингибированию CDK 4/6 выявлен не был; в регистрационных исследованиях одобренных ингибиторов палбоциклиба и рибоциклиба не было получено убедительных доказательств дифференциальной эффективности в подгруппах, определяемых по мРНК циклина D1, RB или P16 или экспрессии белка.

Доклинические данные указывают на то, что может существовать молекулярно четко определенная группа пациентов с нарушенной пользой. Различные уровни оси CDK-RB-E2F могут быть важны для дальнейшей характеристики у получавших лечение пациентов, предпочтительно в условиях рандомизированного лечения, включая мишень CDK4/6 и другие циклин-зависимые киназы, RB и родственные репрессоры транскрипции p107 и p130, а также избыточность E2F и нижестоящих транскрипционных эффектов [1].

***Концентрация QT***

Абемациклиб не вызывает клинически значимого удлинения интервала QT, скорректированного по формуле Фридеричиа (QTcF). При анализе зависимости ответа от экспозиции у здоровых участников при дозах, сопоставимых с теми, которые были достигнуты при дозе 200 мг два раза в сутки, верхние границы двустороннего 90 % доверительного интервала (ДИ) для эффектов абемациклиба и его активных метаболитов при QTcF с поправкой на плацебо и исходную величину были < 10 мс.

Были проведены анализы ФК/ФД для определения частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования (MONARCH 1), а в MONARCH 2 была разработана динамическая популяционная модель ФК/ФД для описания взаимосвязи между дозой, концентрацией в плазме крови (общей активной субстанцией), размером опухоли и выживаемостью без прогрессирования [1].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

В регистрационных исследованиях абемациклиба приняло участие в общей сложности 6799 пациентов. Из них 5 637 пациентов получали терапию по поводу HR-положительного, HER2-негативного раннего рака молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, 493 пациента по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, которые ранее не получали системную терапию при этом заболевании, 669 пациентов по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы. Во всех исследованиях абемациклиб назначался в дозе 300 мг/сутки (по 150 мг два раза в сутки).

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении абемациклиба в сравнении с эндокринной терапией во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась при применении абемациклиба. Так, у пациентов с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива увеличивается 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) с 79,4% до 85,8% (+6,4%) и снижает риск рецидива на 33,6 % (p<0,0001) при приеме абемациклиба; увеличивается 4-летняя выживаемость без отдаленных метастазов с 5% до 88,4%. (+5.9%) и снижается риск рецидива на 34,1% (p<0,0001) при приеме абемациклиба. Терапия с абемациклибом у пациентов с HR+/HER2- РРМЖ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания сопровождалась значительным увеличением ВБП при отношении рисков в 0,543 (95% ДИ 0,409-0,723; P=0,000021; медиана ВБП не была достигнута в группе абемациклиба, составив 14,7 месяца в группе плацебо). ЧОО составила 59% в группе абемациклиба и 44% в группе плацебо (P=0,004). Медиана ВБП у пациентов с HR+/HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант (ОР 0,553 [95 % ДИ: 0,449, 0,681]); медиана ВБП составила 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяцами в группе, получавшей плацебо + фулвестрант. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 44,7 % и увеличению медианы ВБП на 7,2 месяца у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант.

**4.2.1.1. Рак молочной железы, ранняя стадия**

***Рандомизированное исследование III фазы monarchE: абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией***

Эффективность и безопасность абемациклиба в комбинации с адъювантной эндокринной терапией оценивали в monarchE, рандомизированном, открытом исследовании III фазы в 2 когортах у женщин и мужчин с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива. Высокий риск рецидива в когорте 1 определялся клиническими и патологическими признаками: либо ≥ 4 pALN (поражение подмышечных лимфатических узлов), либо 1-3 pALN и как минимум один из следующих критериев: размер опухоли ≥ 5 см или гистологическая степень 3.

В общей сложности 5 637 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения абемациклиба в течение 2 лет по 150 мг два раза в сутки плюс стандартная эндокринная терапия по выбору врача или только стандартной эндокринной терапии. Рандомизация была стратифицирована по предшествующей химиотерапии, статусу менопаузы и региону. Мужчины были стратифицированы как находящиеся в постменопаузе. Пациенты завершили окончательную локорегиональную терапию (с неоадъювантной или адъювантной химиотерапией или без нее). Пациенты должны были оправиться после острых побочных эффектов любой предшествующей химиотерапии или лучевой терапии. Перед рандомизацией требовался период отмывки в течение 21 дня после химиотерапии и 14 дней после лучевой терапии. Перед рандомизацией пациентам было разрешено получать адъювантную эндокринную терапию в течение 12 недель. Адъювантная терапия фулвестрантом не допускалась в качестве стандартной эндокринной терапии. В исследовании могли принять участие пациенты с оценкой общесоматического статуса по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 0 или 1. Пациентов с ВТЭ в анамнезе в исследование не включали. После окончания исследуемого периода лечения пациенты обеих групп продолжали получать адъювантную эндокринную терапию совокупной продолжительностью от 5 до 10 лет, если это было оправдано с медицинской точки зрения. Агонисты LHRH назначались по клиническим показаниям женщинам в пред- и перименопаузе, а также мужчинам [1, 10].

Из 5 637 рандомизированных пациентов 5 120 были включены в когорту 1, что составляет 91 % от популяции ITT. В когорте 1 демографические данные пациентов и исходные характеристики опухоли были сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила приблизительно 51 год (диапазон 22-89 лет), 15% пациентов были 65 лет и старше, 99% составляли женщины, 71 % были европеоидной расы, 24% монголоидной расы и 5% другой расы. 43% пациенток находились в периоде пред- или перименопаузе. Большинство пациентов ранее получали химиотерапию (36% неоадъювантную, 62% адъювантную) и предшествующую лучевую терапию (96%). Первоначальная эндокринная терапия, получаемая пациентами, включала летрозол (39%), тамоксифен (31%), анастрозол (22%) или экземестан (8%) [1, 10].

У 65% пациентов было поражение 4 или более лимфатических узлов, у 41% была опухоль 3 й степени, у 24% на момент операции размер патологической опухоли превышал 5 см.

Первичной конечной точкой была выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) в популяции ITT, определяемая как время от рандомизации до первого ипсилатерального инвазивного рецидива опухоли молочной железы, регионального инвазивного рецидива рака молочной железы, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы, второго первичного неинвазивного рака молочной железы или смерти по любой причине. Ключевой вторичной конечной точкой была отдаленная безрецидивная выживаемость (ОБРВ) в популяции ITT, определяемая как время от рандомизации до первого возникновения отдаленного рецидива или смерти по любой причине.

Первичная цель исследования была достигнута в ходе ранее запланированного промежуточного анализа (дата окончания сбора данных – 16 марта 2020 года). Статистически значимое улучшение показателей ВБИЗ наблюдалось у пациентов, получавших абемациклиб плюс эндокринную терапию, по сравнению с только эндокринной терапией в популяции ITT. Одобрение было предоставлено для большой субпопуляции, когорты 1.

В ходе дальнейшего анализа (дата окончания сбора данных 01 апреля 2021 года) 91 % пациентов в когорте 1 завершили 2-летний период лечения в рамках исследования, медиана продолжительности последующего наблюдения составила 27,7 месяцев [1, 10].

Результаты эффективности в когорте 1 показаны в таблице 4-2 и на рисунке 4-7.

**Таблица 4-2.** Сводные данные об эффективности в исследованииmonarchE (популяция когорты 1) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Абемациклиб + эндокринная терапия**  **N = 2 555** | **Только эндокринная терапия**  **N = 2 565** |
| **Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ)** | | |
| Число пациентов с событием (n, %) | 218 (8,5) | 318 (12,4) |
| Отношение рисков (95% ДИ) | 0,680 (0,572, 0,808) | |
| ВБИЗ через 24 месяца (%, 95% ДИ) | 92,6 (91,4, 93,5) | 89,6 (88,3, 90,8) |
| **Отдаленная безрецидивная выживаемость (ОБРВ)** | | |
| Число пациентов с событием (n, %) | 179 (7,0) | 266 (10,4) |
| Отношение рисков (95% ДИ) | 0,669 (0,554, 0,809) | |
| ОБРВ через 24 месяца (%, 95% ДИ) | 94,1 (93,0, 95,0) | 91,2 (90,0, 92,3) |
| **Примечание:**  ДИ - доверительный интервал. Дата окончания сбора данных 01 апреля 2021 г. | | |

Эффективность наблюдалась в подгруппах пациентов, определенных географическим регионом, климактерическим статусом и предшествующей химиотерапией в рамках когорты 1.

**Рисунок 4-7.** Исследование monarchE: график Каплана-Мейера для ВБИЗ (оценка исследователем, популяция когорты 1) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (%) | ОР (95 % ДИ): 0,680 (0,572, 0,808)  Дата окончания сбора данных: 01 апреля 2021 г.  Цензурированные наблюдения  Абемациклиб + ЭТ (N=2555)  Только ЭТ (N=2565) | |
| Число пациентов в группе риска | | Время (месяцы) |
| Абемациклиб + ЭТ | | |
|  | | |
| Только ЭТ | | |
|  | | |

**Примечание:**

ДИ = доверительный интервал; ЭТ = эндокринная терапия; ОР = отношение рисков; ВБИЗ = выживаемость без признаков инвазивного заболевания; N = число пациентов в популяции.

Дата окончания сбора данных 01 апреля 2021 г.

**4.2.1.2. Распространенный или метастатический рак молочной железы**

***Рандомизированное исследование III фазы MONARCH 3: абемациклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы***

Эффективность и безопасность абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы (анастрозол или летрозол) оценивали в MONARCH 3, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у женщин с HR-положительным, HER2-негативным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее не получали системную терапию при этом заболевании. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения абемациклиба 150 мг два раза в сутки плюс нестероидный ингибитор ароматазы ежедневно в рекомендуемой дозе по сравнению с плацебо плюс нестероидный ингибитор ароматазы по той же схеме. Первичной конечной точкой была оцененная исследователем выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененная в соответствии с критериями RECIST 1.1; ключевыми вторичными конечными точками эффективности были частота объективного ответа (ЧОО), частота клинической эффективности (ЧКЭ) и общая выживаемость (ОВ) [1, 11].

Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 63 года (диапазон от 32 до 88 лет). Примерно 39% пациентов получали химиотерапию, 44% – антигормональную терапию в качестве (нео)адъювантной схемы. Пациенты, получавшие предшествующую (нео)адъювантную эндокринную терапию должны были завершить эту терапию по крайней мере за 12 месяцев до рандомизации в исследовании. У большинства пациентов (96%) исходно наблюдалось метастатическое заболевание. Примерно у 22% пациентов было заболевание с поражением только костей, а у 53% пациентов имелись метастазы во внутренние органы [1, 11].

Исследование достигло основной конечной точки – увеличения ВБП. Результаты первичной оценки эффективности представлены в таблице 4.2-2. и на рисунке 2.

**Таблица 4-3.** Исследование MONARCH 3: краткий обзор данных по эффективности (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Абемациклиб + ингибитор ароматазы** | **Плацебо + ингибитор ароматазы** |
| **Выживаемость без прогрессирования заболевания** | **N = 328** | **N = 165** |
| **Оценка исследователем, количество явлений (%)** | 138 (42,1) | 108 (65,5) |
| **Медиана [месяцы] (95 % ДИ)** | 28,18 (23,51, Н/Д) | 14,76 (11,24, 19,20) |
| Отношение рисков (95 ДИ) и значение р | 0,540 (0,418, 0,698), p = 0,000002 | |
| Независимое рентгенологическое исследование, количество явлений (%) | 91 (27,7) | 73 (44,2) |
| Медиана [месяцы] (95 % ДИ) | Н/Д (Н/Д; Н/Д) | 19,36 (16,37, 27,91) |
| Отношение рисков (95 ДИ) и значение р | 0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001 | |
| **Частота объективного ответа**b [%] (95 % ДИ) | 49,7 (44,3, 55,1) | 37,0 (29,6, 44,3) |
| **Длительность ответа** [месяцы] (95 % ДИ) | 27,39 (25,74, Н/Д) | 17,46 (11,21, 22,19) |
| **Частота объективного ответа у пациентов с измеряемыми проявлениями заболеванияа** | **N = 267** | **N = 132** |
| Частота объективного ответаb [%] (95 % ДИ) | 61,0 (55,2, 66,9) | 45,5 (37,0, 53,9) |
| Полный ответ (%) | 3,4 | 0 |
| Частичный ответ (%) | 57,7 | 45,5 |
| **Чаcтота клинической эффективности**c **(измеряемые проявления заболевания)** [%] (95 % ДИ) | 79,0 (74,1, 83,9) | 69,7 (61,9, 77,5) |
| **Примечание:**  a Измеряемые проявления заболевания согласно определению критериев RECIST версии 1.1  b Полный ответ + частичный ответ  c Полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания в течение не менее 6 месяцев  N = число пациентов; ДИ = доверительный интервал; Н/Д = не достигнуто. | | |

**Рисунок 4-8.** Исследование MONARCH 3: график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вероятность выживаемости без прогрессирования заболевания (%)** | Абемациклиб + ингибитор ароматазы (N=328) : медиана 28,18 месяцев  Плацебо плюс ингибитор ароматазы (N=165) : медиана 14,76 месяцев  Логранговое значение р <0,0001  ОР (95 % ДИ): 0,540 (0,418-0,698) | |
| Число пациентов в группе риска: | | **Время (месяцы)** |
| Абемациклиб + ингибитор ароматазы | | |
|  |  | |
| Плацебо + ингибитор ароматазы | | |
|  |  | |

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + ингибитор ароматазы (ИА) (ОР 0,540 [95% ДИ: 0,418, 0,698]); медиана ВБП составляла 28,18 месяца в группе, получавшей абемациклиб + ИА, и 14,76 месяцев в группе, получавшей плацебо + ИА. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 46 % у пациентов, получавших абемациклиб в сочетании с ингибитором ароматазы.

При итоговом анализе ВБП общая выживаемость была невысокой (93 явления в двух группах). ОР составило 1,057 (95 % ДИ: 0,683, 1,633), р = 0,8017 [1, 11].

Серия предварительно определенных анализов ВБП в подгруппах показала согласованные результаты во всех подгруппах пациентов, включая возраст (< 65 или ≥ 65 лет), локализацию заболевания, стадию заболевания (*de novo* метастатическое или рецидивирующее метастатическое или местнораспространенное рецидивирующее), наличие измеряемых проявлений заболевания, статус рецепторов прогестерона и исходный общесоматический статус по шкале ECOG. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти наблюдалось у пациентов с заболеванием внутренних органов (ОР 0,567 [95% ДИ: 0,407, 0,789]), медиана ВБП 21,6 месяцев и 14,0 месяцев; у пациентов с поражением только костей (ОР 0,565 [95% ДИ: 0,306, 1,044]); и у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания (ОР 0,517 [95% ДИ: 0,392, 0,681]).

При первом промежуточном анализе ОВ в двух группах наблюдалось 197 событий, а ОР составило 0,786 (95% ДИ: 0,589, 1,049).

При втором промежуточном анализе ОВ было отмечено 255 событий в двух группах. Медиана ОВ составила 67,1 месяца в группе, получавшей абемациклиб + ИА, и 54,5 месяцев в группе, получавшей плацебо плюс ИА. Поскольку наблюдаемое ОР 0,754 (95% ДИ: 0,584, 0,974) не достигло статистической значимости (рис. 4.2-3.), исследование продолжает в полной мере характеризовать общую выживаемость [1, 11].

**Рисунок 4-9.** Исследование MONARCH 3: график Каплана-Мейера для общей выживаемости (популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

|  |  |
| --- | --- |
| Вероятность общей выживаемости (%) | Логранговое значение р : 0,0301  ОР (95 % ДИ): 0,754 (0,584-0,974)  Абемациклиб + ингибитор ароматазы (N=328) : медиана 67,07 месяцев  Плацебо плюс ингибитор ароматазы (N=165) : медиана 54,51 месяцев |
|  | Время (месяцы) |
| Число пациентов в группе риска | |
| Абемациклиб + ингибитор ароматазы | |
|  |  |
| Плацебо + ингибитор ароматазы | |
|  |  |

***Рандомизированное исследование III фазы MONARCH 2: абемациклиб в комбинации с фулвестрантом***

Эффективность и безопасность абемациклиба в комбинации с фулвестрантом оценивали в MONARCH 2, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у женщин с HR-положительным, HER2-негативным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения абемациклиба в дозе 150 мг два раза в сутки плюс фулвестрант в дозе 500 мг с интервалом в один месяц, с дополнительной дозой 500 мг, вводимой через две недели после начальной дозы, по сравнению с плацебо + фулвестрант по той же схеме. Первичной конечной точкой была оцененная исследователем ВБП, оцененная в соответствии с критериями RECIST 1.1; ключевыми вторичными конечными точками эффективности были частота объективного ответа (ЧОО), частота клинической эффективности (ЧКЭ) и общая выживаемость (ОВ) [1, 12].

Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 60 лет (диапазон от 32 до 91 года). В каждой группе лечения большинство пациентов были европеоидной расы и не получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания. 17 % пациенток находились в период пред-/перименопаузы на фоне подавления функции яичников агонистами ГнРГ. Примерно у 56 % пациентов имелись метастазы во внутренние органы. Примерно у 25 % пациентов была первичная эндокринная резистентность (прогрессирование на фоне эндокринной терапии в течение первых 2 лет адъювантной эндокринной терапии или в течение первых 6 месяцев эндокринной терапии первой линии при метастатическом раке молочной железы), и у большинства резистентность к эндокринной терапии развилась позже. 59 % пациентов в последний раз получали эндокринную терапию в условиях неоадъювантной схемы, 38 % – в условиях метастатической терапии [1, 12].

Исследование достигло основной конечной точки - увеличения ВБП. Результаты первичной оценки эффективности представлены в таблице 4-4 и на рисунке 4-10.

**Таблица 4-4.** Исследование MONARCH 2: краткий обзор данных по эффективности (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

| **Показатель** | **Абемациклиб + фулвестрант** | **Плацебо + фулвестрант** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без прогрессирования заболевания** | **N = 446** | **N = 223** |
| **Оценка исследователем, количество явлений (%)** | 222 (49,8) | 157 (70,4) |
| Медиана [месяцы] (95 % ДИ) | 16,4 (14,4, 19,3) | 9,3 (7,4, 12,7) |
| Отношение рисков (95 ДИ) и значение р | 0,553 (0,449, 0,681), p = 0,0000001 | |
| Независимое рентгенологическое исследование, количество явлений (%) | 164 (36,8) | 124 (55,6) |
| Медиана [месяцы] (95 % ДИ) | 22,4 (18,3, Н/Д) | 10,2 (5,8, 14,0) |
| Отношение рисков (95 ДИ) и значение р | 0,460 (0,363, 0,584); p < 0,000001 | |
| **Частота объективного ответа**b [%] (95 % ДИ) | 35,2 (30,8, 39,6) | 16,1 **(**11,3, 21,0) |
| Длительность ответа [месяцы] (95 % ДИ) | Н/Д (18,05, Н/Д) | 25,6 (11,9, 25,6) |
| **Частота объективного ответа у пациентов с измеряемыми проявлениями заболеванияа** | **N = 318** | **N = 164** |
| Частота объективного ответаb [%] (95 % ДИ) | 48,1 (42,6, 53,6) | 21,3 (15,1, 27,6) |
| Полный ответ (%) | 3,5 | 0 |
| Частичный ответ (%) | 44,7 | 21,3 |
| **Чаcтота клинической эффективности**c **(измеряемые проявления заболевания)** [%] (95 % ДИ) | 73,3 (68,4, 78,1) | 51,8 (44,2, 59,5) |
| **Примечание:**  a Измеряемые проявления заболевания согласно определению критериев RECIST версии 1.1  b Полный ответ + частичный ответ  c Полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания в течение не менее 6 месяцев  N = число пациентов; ДИ = доверительный интервал; Н/Д = не достигнуто. | | |

**Рисунок 4-10.** Исследование MONARCH 2: график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (оценка исследователем, популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вероятность выживаемости без прогрессирования заболевания (%) | Логранговое значение р <0,0001  ОР (95 % ДИ): 0,553 (0,449-0,681)  Абемациклиб + фулвестрант (N=446) : медиана 16,44 месяца  Плацебо + фулвестрант (N=223) : медиана 9,27 месяцев | |
| Число пациентов в группе риска: | | Время (месяцы) |
|  | Абемациклиб + фулвестрант | |
|  |  | |
|  | Плацебо + фулвестрант | |
|  |  | |

Медиана ВБП была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант (ОР 0,553 [95 % ДИ: 0,449, 0,681]); медиана ВБП составила 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяцами в группе, получавшей плацебо + фулвестрант. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 44,7 % и увеличению медианы ВБП на 7,2 месяца у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант. Комбинация абемациклиб + фулвестрант увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания без клинически значимого или существенного ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем [1, 12].

Серия предварительно определенных анализов ВБП в подгруппах показала согласованные результаты во всех подгруппах пациентов, включая возраст (< 65 или ≥ 65 лет), расу, географический регион, локализацию заболевания, резистентность к эндокринной терапии, наличие измеряемых проявлений заболевания, статус рецепторов прогестерона и климактерический статус. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти наблюдалось у пациентов с заболеванием внутренних органов (ОР 0,481 [95 % ДИ: 0,369, 0,627]), медиана ВБП 14,7 месяцев и 6,5 месяцев; у пациентов с поражением только костей (ОР 0,543 [95 % ДИ: 0,355, 0,833]); и у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания (ОР 0,523 [95 % ДИ: 0,412, 0,644]). У пациенток в пременопаузе/перименопаузе отношение рисков составило 0,415 (95 % ДИ: 0,246, 0,698); у пациенток с отрицательным статусом по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам ОР составило 0,509 (95 % ДИ: 0,325, 0,797) [1, 12].

В подгруппе пациентов с местнораспространенным или метастатическим заболеванием, которые ранее не получали эндокринную терапию, ВБП также была стабильной.

В ходе предварительно определенного промежуточного анализа общей выживаемости (ОВ) (дата окончания сбора данных 20 июня 2019 года) популяция ITT имела статистически значимое улучшение у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант, по сравнению с теми, кто получал плацебо + фулвестрант. Результаты оценки общей выживаемости приведены в таблице 4-5 [1, 12].

**Таблица 4-5.** Исследование MONARCH 2: краткий обзор общих данных о выживаемости (популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Абемациклиб + фулвестрант** | **Плацебо + фулвестрант** |
| **Общая выживаемость** | N = 446 | N = 223 |
| Количество явлений (n, %) | 211 (47,3) | 127 (57,0) |
| Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ) | 46,7 (39,2, 52,2) | 37,3 (34,4, 43,2) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,757 (0,606, 0,945) | |
| Значение р | 0,0137 | |
| **Примечание:**  N - число пациентов; ДИ - доверительный интервал; ОВ - общая выживаемость. | | |

Анализ ОВ по факторам стратификации показал, что ОР ОВ составило 0,675 (95 % ДИ: 0,511, 0,891) у пациентов с поражением внутренних органов и 0,686 (95 % ДИ: 0,451, 1,043) у пациентов с первичной резистентностью к эндокринной терапии.

При заранее заданном итоговом анализе ОВ (дата окончания сбора данных 18 марта 2022 года) было зарегистрировано 440 событий в 2 группах. Увеличение ОВ, ранее наблюдаемое при промежуточном анализе ОВ (дата окончания сбора данных 20 июня 2019 года), сохранялось в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант, по сравнению с группой, получавшей плацебо плюс фулвестрант, с ОР 0,784 (95 % ДИ: 0,644, 0,955). Медиана ОВ составила 45,8 месяцев в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант, и 37,25 месяцев в группе, получавшей плацебо плюс фулвестрант. Результаты оценки общей выживаемости показаны на рисунке 4-11 [1, 12].

**Рисунок 4-11.** Исследование MONARCH 2: график Каплана-Мейера для общей выживаемости (популяция в соответствии с назначенным лечением) [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Общая выживаемость (%) | номинальное значение p = 0,0156  ОР = 0,784 (95 % ДИ, 0,644 to 0,955)  Абемациклиб + фулвестрант (N=446) : медиана 45,8 месяцев  Плацебо + фулвестрант (N=223) : медиана 37,25 месяцев | |
| Число пациентов в группе риска | | Время (месяцы) |
| Абемациклиб + фулвестрант | | |
|  |  | |
| Плацебо + фулвестрант | | |
|  |  | |

**Дети**

Европейское агентство лекарственных средств допустило отказ от обязательства предоставлять результаты исследований абемациклиба во всех подгруппах популяции пациентов детского возраста в отношении лечения рака молочной железы.

**4.2.2****. Клиническая безопасность**

К настоящему моменту доступны данные о безопасности абемациклиба, полученные в ходе рандомизированных открытых многоцентровых исследований III фазы monarchE, MONARCH 2 и MONARCH 3. Профиль безопасности основан на объединенных данных 6799 пациентов, получавших абемациклиб по утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, усталость, тошнота, рвота, снижение аппетита и алопеция.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были нейтропения, лейкопения, диарея и лимфопения.

**4.2.2.1. Рак молочной железы, ранняя стадия**

В регистрационном исследовании III фазы monarchE у больных с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, нежелательные явления, ассоциированные с назначением абемациклиба, в большинстве случаев имели I—II степени тяжести, были управляемыми и обратимыми. В процессе терапии абемациклибом сохранялось удовлетворительное качество жизни.

Нежелательные реакции со смертельным исходом имели место у 0,8 % пациентов, получавших абемациклиб плюс эндокринную терапию, в том числе: сердечная недостаточность (0,1 %), остановка сердца, инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков, кровоизлияние в мозг, нарушение мозгового кровообращения, пневмонит, гипоксия, диарея и тромбоз брыжеечной артерии (по 0,03 %).

Сообщалось о прекращении лечения абемациклибом из-за нежелательной реакции у 19 % пациентов, получавших абемациклиб плюс эндокринную терапию. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к отмене терапии абемациклиба, были диарея (5 %), утомляемость (2 %) и нейтропения (0,9 %). Из пациентов, получавших эндокринную терапию, 1 % полностью прекратили ее из-за нежелательной реакции.

Снижение дозы абемациклиба из-за нежелательной реакции произошло у 44 % пациентов, получавших абемациклиб плюс эндокринную терапию. Нежелательными реакциями, приведшими к снижению дозы абемациклиба, были диарея (17 %), нейтропения (8 %), утомляемость (5 %) и лейкопения (4 %) [1, 10].

**4.2.2.2. Распространенный или метастатический рак молочной железы**

В объединенных данных исследований MONARCH 2 и MONARCH 3 нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были в основном 1 или 2 степени тяжести и включали инфекции (у 43,6%), лейкопения (25,7%), анемию (30,1%), снижение аппетита (26,4%), диарея (84,6%), тошнота (43,5%), утомляемость (40,5%). Нежелательные явления 3 или 4 степени, которые чаще встречались при приеме абемациклиба, включали нейтропению (45,1%) и диарею (11,7%) [1, 11, 12].

## Список литературы

1. EMA. Verzenios. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\_en.pdf
2. FDA. NDA/BLA Multi‐disciplinary Review and Evaluation NDA 208716 VERZENIO (abemaciclib). February 1, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2017/208716Orig1s000MultidisciplineR.pdf
3. EMA. Assessment report Verzenios. EMEA/H/C/004302/0000. 26 July 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report\_en.pdf
4. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, McNulty AM, Gong X, Boehnke K, Du J, de Dios A, Beckmann RP, Buchanan S, Lallena MJ. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. Oncotarget. 2017 May 10;8(41):69493-69507. doi: 10.18632/oncotarget.17778. PMID: 29050219; PMCID: PMC5642494.
5. Teresa Burke, Raquel Torres, Ann McNulty, Jack Dempsey, Stanley Kolis, Palaniappan Kulanthaivel, Richard Beckmann; Abstract 2830: The major human metabolites of abemaciclib are inhibitors of CDK4 and CDK6. Cancer Res 15 July 2016; 76 (14\_Supplement): 2830. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-2830
6. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, Papadopoulos KP, Beeram M, Rasco DW, Hilton JF, Nasir A, Beckmann RP, Schade AE, Fulford AD, Nguyen TS, Martinez R, Kulanthaivel P, Li LQ, Frenzel M, Cronier DM, Chan EM, Flaherty KT, Wen PY, Shapiro GI. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. Cancer Discov. 2016 Jul;6(7):740-53. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095. Epub 2016 May 23. PMID: 27217383.
7. Palaniappan Kulanthaivel, Daruka Mahadevan, P. Kellie Turner, Jane Royalty, Wee Teck Ng, Ping Yi, Jessica Rehmel, Kenneth Cassidy, Jill Chappell; Abstract CT153: Pharmacokinetic drug interactions between abemaciclib and CYP3A inducers and inhibitors. Cancer Res 15 July 2016; 76 (14\_Supplement): CT153. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-CT153
8. Roncato R, Angelini J, Pani A, Cecchin E, Sartore-Bianchi A, Siena S, De Mattia E, Scaglione F, Toffoli G. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. Int J Mol Sci. 2020 Sep 1;21(17):6350. doi: 10.3390/ijms21176350. PMID: 32883002; PMCID: PMC7504705.
9. Chappell JC, Turner PK, Pak YA, Bacon J, Chiang AY, Royalty J, Hall SD, Kulanthaivel P, Bonventre JV. Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. Clin Pharmacol Ther. 2019 May;105(5):1187-1195. doi: 10.1002/cpt.1296. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30449032; PMCID: PMC6465099.
10. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954927; PMCID: PMC7768339.
11. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163.
12. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580882.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Абемациклиб является мощным и селективным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и наиболее активен в отношении циклина D1/CDK4 в ферментных анализах. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли

В доклинических исследованиях было выявлено, что абемациклиб является мощным и селективным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и наиболее активен в отношении циклина D1/CDK4 в ферментных анализах. CDK4/6 участвуют в клеточном цикле, способствуя переходу клетки из фазы G1, фазы митоза, в синтетическую S-фазу путем образования комплекса с циклином D1 (CycD1) и фосфорилирования белка Rb. В опухолевых клетках CDK4/6 обладают патологической активностью и выступают в качестве драйверов клеточной пролиферации, что приводит к их бесконтрольному размножению. В клеточных линиях рака молочной железы, положительных по рецептору эстрогена, длительное ингибирование мишени абемациклибом предупреждало восстановление фосфорилирования Rb, приводящее к старению клеток и апоптозу. *In vitro* Rb-отрицательные и Rb-истощенные линии раковых клеток, как правило, менее чувствительны к абемациклибу. На моделях ксенотрансплантата рака молочной железы ежедневное непрерывное введение абемациклиба в клинически значимых концентрациях как по отдельности, так и в комбинации с антиэстрогенами приводило к уменьшению размера опухоли.

В исследованиях однократного применения абемациклиб всасывался медленно, и биодоступность при пероральном введении оценивалась от умеренной до высокой у крыс (приблизительно 30-60 %) и высокой (приблизительно 84-85 %) у собак. В этом отношении крыса больше похожа на человека (биодоступность 45 % после однократного перорального введения 200 мг). Tmax у крыс и собак (6,67-8ч) было аналогичным таковым у человека (8ч). После однократного перорального введения (10 мг/кг) абемациклиб интенсивно распределялся в пигментированных тканях/органах (в частности, в глазах) с длительной фазой выведения (период полувыведения > 400 ч). Абемациклиб активно связывался с белками плазмы крови крыс, собак и человека (прибл. 95-99 %). *In vivo* абемациклиб подвергался интенсивному метаболизму у крыс, собак и человека. Основным компонентом в плазме крови всех трех видов был неизмененный абемациклиб. Наиболее заметными (активными и основными) метаболитами плазмы крови человека были М20 и М2. Пути выведения абемациклиба у крыс и собак были схожими (т. е. N дезэтилирование с образованием метаболита LSN2839567/М2); большая часть препарата выводится путем метаболизма с желчью или путем прямой секреции с калом.

Токсикологическая программа исследования абемациклиба включала исследования токсичности при многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Специальных исследований токсичности при однократном введении не проводили, что считается приемлемым. Крысы переносили однократную дозу 300 мг/кг массы тела в исследовании микроядер *in vivo*.

Исследования токсичности повторных доз проводились у крыс и собак в течение 1 и 3 месяцев. У крыс отмечалось слюноотделение, мокрый мех, сухая/шелушащаяся/красная/покрытая струпьями кожа, гиперплазия крипт от минимальной до умеренной степени, эпителиальная дегенерация/атрофия и нейтрофильное воспаление в тонком и толстом кишечнике, гипоцеллюлярность костного мозга и истощение лимфоидной ткани в тимусе, снижение массы семенников и дегенерация семенников/истощение половых клеток. У собак выявлялся тремор, подозрение на обезвоживание, худобу, слабость, диарея, рвота, атрофия ворсинок/слизистой оболочки, некроз крипт и кровоизлияния в кишечнике, кроветворная гипоцеллюлярность костного мозга. Не выявлено генотоксического потенциала. Исследования канцерогенности абемациклиба не проводились. В исследованиях репродуктивной токсичности лечение не оказывало влияния на материнские показатели. Снижение массы матки и плода наблюдалось при дозах ≥ 4 мг/кг/сут. При дозе 15 мг/кг/сут наблюдалось увеличение частоты пороков развития сердечно-сосудистой системы плода. NOAEL для материнской токсичности и развития эмбриона/плода составляла 1 мг/кг/сут, что соответствует AUC(0-24) 843 нг х ч/мл на 17 й день гестации, что 0,2 раза превышает клиническую экспозицию при максимальной терапевтической дозе (400 мг/сут).

Абемациклиб не вызывал раздражения глаз и кожи крыс исследовании кожной токсичности *in vivo*.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата абемациклиба Зенлистик был зарегистрирован в РФ 10.06.2021 г. Абемациклиб – пероральный ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6), который зарегистрирован для лечения HR+, HER2- местнораспространенного или метастатического рака молочной железы.

В клинической практике абемациклиб используется для лечения HR+, HER2- местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы; в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии эндокринной терапии; в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

Клинических исследований препарата DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-ABM, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат абемациклиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Зенлистик, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг (ООО «Свикс Хэлскеа», Россия), которому DT-ABM полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах абемациклиба у человека, полученные в исследованиях препарата Зенлистик. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ABM пока не проводилось.

Клиническая разработка абемациклиба включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с распространенным раком, исследования фармакокинетики с однократным применением были проведены с участием здоровых добровольцев, пациентов с нарушением функции печени и у пациентов с раком и влияния пищи у здоровых добровольцев, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с HR+, HER2- ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, с HR+, HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали и, которые не получали, системную терапию при этом заболевании, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения абемациклиба.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев, представленных в отчетах FDA, абемациклиб хорошо переносился в дозах 200 мг и 400 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. У пациентов абемациклиб применялся в виде однократных доз до 150 мг два раза в сутки.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев, всасывание абемациклиба происходит медленно, с Tmax 8 часов и средней абсолютной биодоступностью приблизительно 45%. Равновесное состояние было достигнуто в течение 5 дней после повторного применения препарата два раза в сутки, и абемациклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 3,7 (58 % CV) и 5,8 (65 % CV) на основе Cmax и AUC, соответственно. Прием пищи с высоким содержанием жира увеличивал совокупную AUC абемациклиба и его активных метаболитов на 9% и повышал Cmax на 26 %. Средний геометрический системный объем распределения составляет приблизительно 750 л (69% CV). У здорового участника связывание абемациклиба с белками составило 96%, метаболитами М2 – 93% и М20 – 98%. Связывание с белками было ниже у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Абемациклиб метаболизируется до нескольких метаболитов, главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 3A4. Первичной биотрансформацией является гидроксилирование до метаболита, который циркулирует с AUC 77% от исходного препарата. Средний геометрический печеночный клиренс (CL) абемациклиба составил 21,8 л/ч (39,8 % CV), средний период полувыведения абемациклиба из плазмы крови – 24,8 часа (52,1 % CV). После однократного приема внутрь [14С]-абемациклиба примерно 81% от дозы выводилось с калом и 3,4 % – с мочой. Большая часть дозы, выведенной с калом, представляла собой метаболиты.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности абемациклиба были проведены у пациентов с HR+, HER2- ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, HR+, HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали и, которые не получали, системную терапию при этом заболевании.

В регистрационных исследованиях абемациклиба приняло участие в общей сложности 6799 пациентов. Из них 5 637 пациентов получали терапию по поводу HR-положительного, HER2-негативного раннего рака молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, 493 пациента по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, которые ранее не получали системную терапию при этом заболевании, 669 пациентов по поводу HR-положительного, HER2-негативного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы. Во всех исследованиях абемациклиб назначался в дозе 300 мг/сутки (по 150 мг два раза в сутки).

В большинстве исследований первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, задокументированная с использованием шкалы RECIST. Показано статистически значимое различие по первичной конечной точке при применении абемациклиба в сравнении с эндокринной терапией во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась при применении абемациклиба. Так, у пациентов с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива увеличивается 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) с 79,4% до 85,8% (+6,4%) и снижает риск рецидива на 33,6 % (p<0,0001) при приеме абемациклиба; увеличивается 4-летняя выживаемость без отдаленных метастазов с 5% до 88,4%. (+5.9%) и снижается риск рецидива на 34,1% (p<0,0001) при приеме абемациклиба. Терапия с абемациклибом у пациентов с HR+/HER2- РРМЖ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания сопровождалась значительным увеличением ВБП при отношении рисков в 0,543 (95% ДИ 0,409-0,723; P=0,000021; медиана ВБП не была достигнута в группе абемациклиба, составив 14,7 месяца в группе плацебо). ЧОО составила 59% в группе абемациклиба и 44% в группе плацебо (P=0,004). Медиана ВБП у пациентов с HR+/HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант (ОР 0,553 [95 % ДИ: 0,449, 0,681]); медиана ВБП составила 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяцами в группе, получавшей плацебо + фулвестрант. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 44,7 % и увеличению медианы ВБП на 7,2 месяца у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности абемациклиба, полученные в ходе рандомизированных открытых многоцентровых исследований III фазы monarchE, MONARCH 2 и MONARCH 3. Профиль безопасности основан на объединенных данных 6799 пациентов, получавших абемациклиб по утвержденным показаниям.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, усталость, тошнота, рвота, снижение аппетита и алопеция.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были нейтропения, лейкопения, диарея и лимфопения.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-ABM, как и оригинального препарата Зенлистик, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов абемациклиба у пациентов в монотерапии и в дополнении к эндокринной терапии).

У пациентов с HR+, HER2- ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива, с HR+, HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали и, которые не получали, системную терапию при этом заболевании.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 5-1.** Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследовании III фазы по изучению ранней стадии рака молочной железы [monarchE (N = 2791)].

| Класс систем органов  *Частота*  Предпочтительный термин | Абемациклиб плюс эндокринная терапияa | | |
| --- | --- | --- | --- |
| Все степени Токсичности  (%) | Токсичность 3‑й степени  (%) | Токсичность 4‑й степени  (%) |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Диареяb | 83,5 | 7,8 | 0 |
| Тошнота | 29,5 | 0,5 | 0 |
| Рвота | 17,6 | 0,5 | 0 |
| Стоматитc | 13,8 | 0,1 | 0 |
| *Часто* |  |  |  |
| Диспепсия | 7,8 | 0 | 0 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Инфекцииd,e | 51,2 | 4,9 | 0,6 |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Нейтропения | 45,8 | 18,9 | 0,7 |
| Лейкопения | 37,6 | 11,2 | 0,1 |
| Анемия | 24,4 | 2,0 | < 0,1 |
| Лимфопения | 14,2 | 5,3 | 0,1 |
| Тромбоцитопения | 13,4 | 1,0 | 0,3 |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Утомляемость | 40,6 | 2,9 | 0 |
| Нарушения со стороны нервной системы | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Головная боль | 19,6 | 0,3 | 0 |
| Головокружение | 10,9 | 0,1 | 0 |
| *Часто* |  |  |  |
| Дисгевзияf | 5,4 | 0 | 0 |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Снижение аппетита | 11,8 | 0,6 | 0 |
| Лабораторные и инструментальные данные | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) | 12,3 | 2,6 | 0,2 |
| Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) | 11,8 | 1,8 | 0,1 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Сыпьg | 11,2 | 0,4 | 0 |
| Алопеция | 11,2 | 0 | 0 |
| *Часто* |  |  |  |
| Зуд | 8,7 | < 0,1 | 0 |
| Нарушение со стороны ногтейh | 5,9 | 0 | 0 |
| Нарушения со стороны органа зрения | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Усиление слезоотделения | 5,5 | < 0,1 | 0 |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонитi,j | 3,2 | 0,4 | 0 |
| Нарушения со стороны сосудов | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Венозная тромбоэмболияk | 2,5 | 1,1 | 0,2 |
| **Примечание:**  N = число пациентов в популяции для оценки безопасности; ПТ = предпочтительный термин; SMQ = Стандартизированный запрос MedDRA; КСО = Класс систем органов; ВТЭ = венозная тромбоэмболия.  a Абемациклиб в комбинации с анастрозолом, летрозолом, экземестаном или тамоксифеном.  b Включает 1 явление 5‑й степени.  c Включает изъязвление полости рта, воспаление слизистой оболочки, боль в ротоглотке и стоматит.  d Включает все зарегистрированные ПТ, которые являются частью КСО «Инфекционные и паразитарные заболевания». Наиболее частые инфекции (> 5 %) включают инфекцию верхних дыхательных путей, инфекцию мочевыводящих путей и назофарингит.  e Включает 3 явления 5‑й степени.  f Включает дисгевзию и расстройство вкуса.  g Включает эксфолиативную сыпь, кожно-слизистую сыпь, сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, макулярную сыпь, макуло-папулезную сыпь, макуловезикулярную сыпь, кореподобную сыпь, папулезную сыпь, папуло-сквамозную сыпь, зудящую сыпь, везикулярную сыпь и вульвовагинальную сыпь.  h Включает заболевание ногтей, онихоклазию, онихолизис, онихомадезис, бугристость ногтей, изменение цвета ногтей, пигментацию ногтей, воспаление ногтевого ложа, дистрофию ногтей, нарушение со стороны ногтевого ложа, токсическое поражение ногтей и онихалгию.  i Случаи ИБЛ/пневмонита определялись с помощью SMQ «Интерстициальная болезнь легких», включая пневмонит, лучевой пневмонит, интерстициальную болезнь легких, легочный фиброз, объем легких, организующую пневмонию, лучевой фиброз (легких), легочную гранулему, саркоидоз.  j Включает 1 явление 5‑й степени.  k ВТЭ включала тромбоз глубоких вен, тромбоз, обусловленный устройством, тромбоз яремной вены, церебральный венозный тромбоз, тромбоз подключичной вены, тромбоз в месте введения катетера, тромбоз воротной вены, венозный тромбоз конечности, тромбоз печеночной вены, окклюзию яремной вены, тромбоз вен яичников, тромбоэмболию легочной артерии и эмболию | | | |

**Таблица 5-2.** Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях III фазы метастатического рака молочной железы (MONARCH2 и MONARCH3) при применении абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией (N=768).

| **Класс систем органов**  *Частота*  Предпочтительный термин | **Абемациклиб плюс эндокринная терапияa** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Все степени токсичности**  **(%)** | **Токсичность 3‑й степени**  **(%)** | **Токсичность 4‑й степени**  **(%)** |
| **Инфекционные и паразитарные заболевания** | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Инфекцииb | 43,6 | 5,2 | 1,0 |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Нейтропения | 45,1 | 22,9 | 2,5 |
| Лейкопения | 25,7 | 8,5 | 0,3 |
| Анемия | 30,1 | 7,0 | 0,1 |
| Тромбоцитопения | 14,3 | 2,2 | 1,0 |
| *Часто* |  |  |  |
| Лимфопения | 7,3 | 3,0 | 0,1 |
| *Нечасто* |  |  |  |
| Фебрильная нейтропения | 0,9 | 0,7 | 0,1 |
| **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Снижение аппетита | 26,4 | 1,3 | 0 |
| Нарушения со стороны нервной системы | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Дисгевзия | 14,3 | 0 | 0 |
| Головокружение | 12,9 | 0,5 | 0 |
| Нарушения со стороны органа зрения | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Усиление слезоотделения | 6,8 | 0,1 | 0 |
| Нарушения со стороны сосудов | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Венозная тромбоэмболияc | 5,3 | 1,7 | 0,3 |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит | 3,4 | 0,4 | 0,1 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Диарея | 84,6 | 11,7 | 0 |
| Рвота | 27,7 | 1,2 | 0 |
| Тошнота | 43,5 | 2,1 | 0 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Алопеция | 20,7 | 0 | 0 |
| Зуд | 13,5 | 0 | 0 |
| Сыпь | 12,9 | 1,0 | 0 |
| *Часто* |  |  |  |
| Сухость кожи | 9,0 | 0 | 0 |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | | | |
| *Часто* |  |  |  |
| Мышечная слабость | 8,3 | 0,5 | 0 |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Утомляемость | 40,5 | 2,3 | 0 |
| Пиретическая реакция | 10,7 | 0,1 | 0 |
| **Лабораторные и инструментальные данные** | | | |
| *Очень часто* |  |  |  |
| Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) | 15,1 | 4,8 | 0,3 |
| Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) | 14,2 | 2,9 | 0 |
| **Примечание:**  a Абемациклиб в комбинации с летрозолом, анастрозолом или фулвестрантом.  b Инфекции включают все ПТ, которые относятся к классу систем органов «Инфекционные и паразитарные заболевания».  c Венозные тромбоэмболические осложнения включают ТГВ, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз синусов твёрдой мозговой оболочки, тромбоз подключичных, подмышечных вен, ТГВ нижней полой вены и тромбоз вен малого таза | | | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме абемациклиба не отмечено.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 2 приема абемациклиба в разовой дозе 200 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности абемациклиба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с абемациклибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* Рак молочной железы на ранних стадиях:

Абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией показан для адъювантного лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) рака молочной железы на ранних стадиях с поражением региональных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива.

У женщин в пре- или перименопаузе эндокринную терапию ингибиторами ароматазы необходимо комбинировать с назначением агониста лютенизирующего гормона рилизинг-гормона.

* Распространенный или метастатический рак молочной железы

Абемациклиб показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы;

- в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии

эндокринной терапии;

- в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания

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

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к абемациклибу или любому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания.
* Детский возраст, почечная недостаточность тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности, пациенты, находящиеся на гемодиализе (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью:**

* Пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4.
* Следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4 ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Данные доклинических исследований на животных показали, что абемациклиб при применении во время беременности может оказывать вред для плода. В исследованиях репродуктивной функции у животных применение абемациклиба в период органогенеза оказывало тератогенное действие и приводило к снижению массы плода во время беременности, что было сходно с данными о воздействии на человека, основанными на AUC при применении максимально рекомендованной человеку дозы. Данные о риске, связанном с применением препарата у человека, отсутствуют. Следует сообщить беременной женщине о возможном риске для плода.

**Лактация**

Данные о возможности проникновения абемациклиба в грудное молоко, влиянии абемациклиба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или о влиянии на выработку молока, отсутствуют. Поскольку у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, возможно развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с проникновением абемациклиба в грудное молоко, следует рекомендовать кормящим женщинам прекратить грудное вскармливание на время приема абемациклиба и как минимум в течение 3 недель после завершения терапии.

**Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом**

***Контрацепция***

Применение абемациклиба во время беременности может причинить вред плоду. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции во время терапии абемациклиба и в течение как минимум 3 недель после приема его последней дозы.

***Тестирование на беременность***

Данные доклинических исследований на животных показали, что применение абемациклиба во время беременности может причинить вред плоду. Проведение теста на беременность рекомендуется женщинам.

***Бесплодие у мужчин***

На основании данных исследований на животных абемациклиб может влиять на фертильность мужчин репродуктивного возраста.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

В комбинации с эндокринной терапией рекомендуемая доза абемациклиба составляет 150 мг 2 раза в день внутрь. При проведении монотерапии рекомендуемая доза абемациклиба составляет 200 мг 2 раза в день внутрь. При раке молочной железы на ранней стадии абемациклиб следует применять непрерывно на протяжении 2 лет или до возникновения рецидива заболевания или развития непереносимой токсичности. При распространенном или метастатическом раке терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата эндокринной терапии для получения информации о рекомендуемой дозе препарата. Абемациклиб можно принимать независимо от приема пищи. Необходимо принимать назначенные дозы абемациклиба примерно в одно и то же время каждый день. При возникновении рвоты у пациента или при пропуске приема абемациклиба необходимо принять следующую дозу в обычное время. Таблетку необходимо проглатывать целиком, не следует разжевывать, дробить или делить таблетку. Не следует принимать поврежденные таблетки, разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения.

**Коррекция режима дозирования**

***Коррекция режима дозирования при развитии нежелательных реакций***

Рекомендации по коррекции дозы при развитии нежелательных реакций представлены в таблицах 5-3 – 5-9. Следует отменить прием абемациклиба при непереносимости дозы 50 мг 2 раза в день.

**Таблица 5-3.** Коррекция дозы абемациклиба при развитии нежелательных реакций.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Уровень снижения дозы** | **Доза абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией** | **Доза абемациклиба при монотерапии** |
| Рекомендуемая начальная доза | 150 мг 2 раза в день | 200 мг 2 раза в день |
| Первое снижение дозы | 100 мг 2 раза в день | 150 мг 2 раза в день |
| Второе снижение дозы | 50 мг 2 раза в день | 100 мг 2 раза в день |
| Третье снижение дозы | Не применимо | *-* |

**Таблица 5-4.** Коррекция дозы абемациклиба при гематологической токсичности.

| **Степень тяжести в соответствии с CTCAE** | **Коррекция дозы абемациклиба** |
| --- | --- |
| 1 или 2 степень | Коррекция дозы не требуется |
| 3 степень | Временная отмена до восстановления показателя до ≤2 степени. Уменьшение дозы не требуется |
| Повторное развитие 3 степени или 4 степень | Временная отмена до восстановления показателя до ≤2 степени. Возобновить прием в дозе, сниженной до следующего уровня |
| Степень тяжести в соответствии с CTCAE | Коррекция дозы абемациклиба |
| **Примечание:**  CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общая терминология критериев нежелательных реакций.  \* В случае необходимости применения гемопоэтических ростовых факторов следует отменить терапию абемациклибом как минимум на 48 часов после последнего введения гемопоэтических ростовых факторов до восстановления показателя до ≤2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня, если доза еще не была снижена ввиду токсичности, потребовавшей применение гемопоэтических ростовых факторов. Применение гемопоэтических ростовых факторов следует проводить согласно существующим стандартам лечения.  \*\* Необходимо контролировать показатели общего анализа крови перед началом терапии абемациклибом, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями. | |

**Таблица 5-5.** Коррекция дозы абемациклиба при диарее.

|  |  |
| --- | --- |
| **Степень тяжести в соответствии с CTCAE** | **Коррекция дозы абемациклиба** |
| 1 степень | Коррекция дозы не требуется |
| 2 степень | Если токсичность не разрешается в течение 24 часов до ≤1 степени, временно отменить прием до выздоровления. Коррекция дозы не требуется |
| Сохранение или повторное развитие 2 степени после возобновления прежней дозы, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии | Временная отмена до восстановления показателя до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
| 3 или 4 степень или диарея, требующая госпитализации | Временная отмена до восстановления показателя до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
| **Примечание:**  CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общая терминология критериев нежелательных реакций.  \* При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов. | |

**Таблица 5-6.** Коррекция дозы абемациклиба при гепатотоксичности.

| **Степень тяжести в соответствии с CTCAE для показателей АЛТ и АСТ** | **Коррекция дозы абемациклиба** |
| --- | --- |
| 1 степень (>ВГН − 3,0×ВГН) | Коррекция дозы не требуется |
| 2 степень (>3,0–5,0×ВГН) БЕЗ увеличения концентрации общего билирубина выше 2 х ВГН | Коррекция дозы не требуется |
| Сохранение или повторное развитие 2 степени или 3 степень (>5,0–20,0 × ВГН) БЕЗ увеличения концентрации общего билирубина выше 2×ВГН | Временная отмена до восстановления исходной степени или 1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
| Повышение показателя АСТ и/или АЛТ >3×ВГН с увеличением концентрации общего билирубина >2×ВГН при отсутствии холестаза | Полная отмена препарата |
| 4 степень (>20,0×ВГН) | Полная отмена препарата |
| **Примечание:**  CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общая терминология критериев нежелательных реакций. АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы.  \* Необходимо контролировать уровень АЛТ, АСТ и общего билирубина перед началом терапии абемациклибом, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями | |

**Таблица 5-7.** Коррекция дозы абемациклиба при интерстициальной легочной болезни/пневмоните.

|  |  |
| --- | --- |
| **Степень тяжести в соответствии с CTCAE** | **Коррекция дозы абемациклиба** |
| 1 или 2 степень | Коррекция дозы не требуется |
| Сохранение или повторное развитие токсичности 2 степени, которая не снижается до исходного уровня или 1 степени в течение 7 дней, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии | Временная отмена до восстановления исходной степени или до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
| 3 или 4 степень | Полная отмена препарата |
| **Примечание:**  CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общая терминология критериев нежелательных реакций. | |

**Таблица 5-8.** Коррекция дозы абемациклиба при явлениях венозной тромбоэмболии.

| **Степень тяжести в соответствии с CTCAE** | **Коррекция дозы абемациклиба** |
| --- | --- |
| **Рак молочной железы на ранних стадиях** | |
| Любая степень | Временная отмена и проведение терапии согласно существующим стандартам лечения. Возобновить прием препарата, когда состояние пациента станет клинически стабильным. |
| **Распространенный или метастатический рак молочной железы** | |
| 1 или 2 степень | Коррекция дозы не требуется |
| 3 или 4 степень | Временная отмена и проведение терапии согласно существующим стандартам лечения. Возобновить прием препарата, когда состояние пациента станет клинически стабильным |
| **Примечание:**  CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общая терминология критериев нежелательных реакций. | |

**Таблица 5-9.** Коррекция дозы абемациклиба при других проявлениях токсичности\*.

| **Степень тяжести в соответствии с CTCAE** | **Коррекция дозы абемациклиба** |
| --- | --- |
| 1 или 2 степень | Коррекция дозы не требуется |
| Сохранение или повторное развитие токсичности 2 степени, которая не снижается до исходного уровня или 1 степени в течение 7 дней, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии | Временная отмена до восстановления исходной степени или до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
| 3 или 4 степень | Временная отмена до восстановления исходной степени или до ≤?1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
| **Примечание:**  CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — Общая терминология критериев нежелательных реакций.  \*Кроме диареи, гематологической токсичности, гепатотоксичности, интерстициальной легочной болезни/пневмонита и явлений венозной тромбоэмболии. | |

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата эндокринной терапии для получения информации о коррекции дозы и другой информации по безопасности.

***Коррекция дозы абемациклиба при применении с ингибиторами изофермента CYP3A***

Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (например, вориконазола). Если одновременного применения абемациклиба и сильного ингибитора изофермента CYP3A нельзя избежать, то у пациентов, которым показана начальная доза 200 мг 2 раза в день или 150 мг 2 раза в день, необходимо снизить дозу абемациклиба до 100 мг 2 раза в день, или, в случае одновременного применения с кетоконазолом, до 50 мг 2 раза в день. Если доза была снижена до 100 мг ввиду нежелательных реакций, необходимо дополнительно снизить дозу до 50 мг 2 раза в день.

Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока. При отмене сильного ингибитора изофермента CYP3A дозу абемациклиба следует увеличить (спустя по меньшей мере 3-5-кратный период полувыведения сильного ингибитора) до дозы, которую принимал пациент до начала применения сильного ингибитора изофермента CYP3A.

Следует с осторожностью применять абемациклиб одновременно со слабыми (например, ранитидином) или умеренными (например, ципрофлоксацином) ингибиторами изофермента CYP3A.

**Пациенты в возрасте <18 лет**

Безопасность и эффективность абемациклиба при применении у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены, данные отсутствуют.

**Пациенты в возрасте ≥65 лет:** коррекции дозы препарата не требуется.

**Пациенты с нарушениями функции почек**

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥30–89 мл/мин). Фармакокинетика абемациклиба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин), терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, не изучалась.

**Пациенты с нарушениями функции печени**

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью).

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) необходимо снижать частоту приема абемациклиба до 1 раза в день.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата эндокринной терапии для получения информации о коррекции дозы этих препаратов у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

### 5.3.5. Побочное действие

**В комбинации с эндокринной терапией**

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются диарея, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, утомляемость, тошнота, рвота и снижение аппетита.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов и частотой, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100), редкие (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редкие (<1/10000), с неизвестной частотой (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В каждой группе нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени тяжести.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинического исследования 3 фазы при применении абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией (анастрозолом, летрозолом, эксеместаном или тамоксифеном) для терапии рака молочной железы на ранних стадиях (исследование monarchE):

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто — инфекции1*.*

1Включают все предпочтительные термины, которые являются частью класса системы органов «Инфекционные и паразитарные заболевания». Наиболее частыми инфекциями (>5%) были инфекции верхних дыхательных путей (10,5%), инфекции мочевыводящих путей (11%) и назофарингит (8,7%).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто — нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, снижение числа лимфоцитов.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто — снижение аппетита.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто — головная боль, головокружение; часто — дисгевзия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто — повышенное слезотечение.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто — венозная тромбоэмболия2.

2Явления венозной тромбоэмболии включали: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, тромбоз подключичной вены, тромбоз подмышечной вены, тромбоз глубоких вен системы нижней полой вены и вен малого таза.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто — интерстициальная легочная болезнь/пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто — диарея3, рвота, тошнота, стоматит; часто — диспепсия.

3В группе терапии абемациклибом в комбинации с эндокринной терапией было зарегистрировано одно явление 5 степени тяжести.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто — сыпь, алопеция; часто — зуд, поражение ногтей.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто — утомляемость.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто — повышение показателя АЛТ, повышение показателя АСТ.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований 3 фазы при применении абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией (летрозолом, анастрозолом или фулвестрантом) для терапии распространенного или метастатического рака молочной железы (MONARCH2 и MONARCH3):

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто — инфекции1.

1Включают все предпочтительные термины, которые являются частью класса системы органов «Инфекционные и паразитарные заболевания».

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто — нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения; часто — снижение числа лимфоцитов; нечасто — фебрильная нейтропения.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто — снижение аппетита.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто — дисгевзия, головокружение.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто — повышенное слезотечение.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто — венозная тромбоэмболия2.

2Явления венозной тромбоэмболии включали: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, тромбоз подключичной вены, тромбоз подмышечной вены, тромбоз глубоких вен системы нижней полой вены и вен малого таза.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто — интерстициальная легочная болезнь/пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто — диарея, рвота, тошнота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто — алопеция, зуд, сыпь; часто — сухость кожи.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто — мышечная слабость.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто — утомляемость, пирексия.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто — повышение показателя АЛТ, повышение показателя АСТ.

**Описание отдельных НЛР по данным клинических исследований**

***Нейтропения***

В ходе исследований часто сообщалось о случаях развития нейтропении. В исследовании monarchE сообщалось о случаях развития нейтропении у 44,6% пациентов. У 18,5% пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, наблюдалось развитие нейтропении 3 или 4 степени (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до развития первого эпизода нейтропении 3 или 4 степени составляла 29 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении — 16 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,3% пациентов. Ни у одного пациента не наблюдалось нейтропенического сепсиса. В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 сообщалось о случаях развития нейтропении у 41,5% пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, при этом у 28,2% пациентов наблюдалось развитие нейтропении 3 и 4 степени (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до развития первого эпизода нейтропении 3 или 4 степени составляла от 29 до 33 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении — от 11 до 15 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,9% пациентов. Нейтропенический сепсис наблюдался у <1% пациентов с метастатическим раком молочной железы. При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы.

***Диарея***

Диарея была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией. Частота развития диареи была выше в течение первого месяца терапии абемациклибом, после чего снижалась. В исследовании monarchE медиана времени до развития первого эпизода диареи любой степени составляла 8 дней, а медиана продолжительности диареи — 6 дней (для диареи 2 степени тяжести) и 5 дней (для диареи 3 степени тяжести). В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 медиана времени до развития первого эпизода диареи любой степени составляла от 6 до 8 дней, а медиана продолжительности диареи — от 9 до 12 дней (для диареи 2 степени тяжести) и от 6 до 8 дней (для диареи 3 степени тяжести). Купирование диареи достигалось с помощью сопутствующей терапии такими лекарственными препаратами, как лоперамид, и/или посредством коррекции дозы.

***Повышение показателя аминотрансфераз***

В исследовании monarchE часто сообщалось о случаях повышения показателей АЛТ и АСТ (9,5% и 9,2%, соответственно) у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, при этом повышение показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 2,2% и 0,7% пациентов, соответственно. У пациентов с повышением показателя АЛТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла 73,5 дня, медиана времени до его разрешения — 14 дней. У пациентов с повышением показателя АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла 83 дня, медиана времени до его разрешения — 13 дней. В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 часто сообщалось о случаях повышения показателя АЛТ и АСТ (15,1% и 14,2%, соответственно) у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, при этом повышение показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 6,1% и 4,2% пациентов, соответственно. У пациентов с повышением показателя АЛТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла от 57 дней до 61 дня, медиана времени до его разрешения — 14 дней. У пациентов с повышением показателя АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла от 71 дня до 185 дней, медиана времени до его разрешения — от 13 до 15 дней. При повышении показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы.

***Повышение концентрации креатинина***

Было показано, что при применении абемациклиба происходит повышение концентрации креатинина. В исследовании monarchE было показано, что у 99,3% пациентов повышалась концентрация креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение концентрации креатинина 3 или 4 степени тяжести отмечалось у 0,4% пациентов. Среди пациентов, получавших только эндокринную терапию, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (все степени тяжести) было зарегистрировано у 88,4% пациентов. В исследованиях MONARCH2 и MONARCH3 было показано, что у 98,3% пациентов при применении абемациклиба повышается концентрация креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение концентрации креатинина 3 или 4 степени тяжести отмечалось у 1,9% пациентов. Среди пациентов, получавших только монотерапию ингибитором ароматазы или фулвестрантом, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (все степени тяжести) было зарегистрировано у 78,4% пациентов. Было показано, что абемациклиб повышает концентрацию креатинина в сыворотке крови ввиду ингибирования переносчиков тубулярной секреции почек без влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по клиренсу йогексола. В клинических исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке отмечалось в течение первого месяца применения абемациклиба, и концентрация креатинина оставалась повышенной, но стабильной в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения и не сопровождалось изменениями в маркерах функции почек, таких как азот мочевины крови, цистатин С или СКФ, рассчитанная на основании уровня цистатина С.

**В качестве монотерапии**

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, о которых сообщалось в ходе клинического исследования с частотой ≥20%, были диарея, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, боль в животе, нейтропения, рвота, инфекции, анемия, головная боль и тромбоцитопения. Нейтропения 3 и 4 степени тяжести наблюдалась у пациентов, получавших абемациклиб.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в исследовании MONARCH 1 с частотой ≥10% были:

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, боль в животе, рвота, запор, сухость во рту, стоматит;

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* инфекции;

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* утомляемость1, пирексия;

1Включает астению, утомляемость;

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения2, анемия3, тромбоцитопения4, лейкопения5;

2Включает нейтропению, снижение числа нейтрофилов;

3Включает анемию, снижение гематокрита, снижение уровня гемоглобина, снижение числа эритроцитов;

4Включает снижение числа тромбоцитов, тромбоцитопению;

5Включает лейкопению, снижение числа лейкоцитов.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* снижение аппетита, обезвоживание;

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель;

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия;

*Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, дисгевзия, головокружение;

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция;

*Лабораторные и инструментальные данные:* повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, снижение массы тела, снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, анемия, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, повышение показателя АЛТ, повышение показателя АСТ.

**Описание отдельных НЛР по данным клинических исследований**

***Повышение концентрации креатинина***

Было показано, что при применении абемациклиба повышается концентрация креатинина в сыворотке крови, что связано с ингибированием переносчиков тубулярной секреции почек без нарушения гломерулярной функции. В клинических исследованиях повышение концентрации креатинина в сыворотке (среднее увеличение на 0,2–0,3 мг/дл) отмечалось в течение первого 28-дневного цикла применения препарата Зенлистик, и концентрация креатинина оставалась повышенной, но стабильной в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения. Для определения нарушения функции почек могут использоваться альтернативные маркеры, такие как азот мочевины крови, цистатин С или рассчитанная СКФ, которые не основаны на креатинине.

**Пострегистрационный опыт применения**

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* интерстициальная легочная болезнь/пневмонит (с частотой ≥1,0% — <10%).

### 5.3.6. Передозировка

О случаях передозировки препаратом не сообщалось. В случае передозировки абемациклибом необходимо обеспечить наблюдение пациента, а также начать соответствующую симптоматическую терапию.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику абемациклиба**

Абемациклиб подвергается метаболизму преимущественно с помощью изофермента CYP3A4.

***Ингибиторы изофермента CYP3A4***

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 и абемациклиба отмечалось увеличение концентрации абемациклиба в плазме крови. У пациентов с распространенным и/или метастатическим раком одновременное применение ингибитора изофермента CYP3A4 кларитромицина увеличивало экспозицию абемациклиба в плазме крови в 3,4 раза и сочетанную свободную экспозицию абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови в 2,5 раза.

Следует избегать одновременного приема сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и абемациклиба. Если сопутствующая терапия ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима, следует уменьшить дозу абемациклиба и далее тщательно проводить мониторинг токсичности. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 включают, но не ограничиваются следующими: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, позаконазол и вориконазол. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих терапию умеренными или слабыми ингибиторами изоферментами CYP3A4. Однако следует проводить мониторинг признаков токсичности.

***Индукторы изофермента CYP3A4***

Одновременное применение сильного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина и абемациклиба приводило к снижению концентрации абемациклиба в плазме крови на 95% и свободной концентрации абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови на 77% на основании показателя AUC0–∞. Следует избегать одновременного применения препарата Зенлистик с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (включая, но не ограничиваясь, следующими: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой) ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

**Влияние абемациклиба на фармакокинетику других лекарственных препаратов**

***Лекарственные препараты, являющиеся субстратами переносчиков***

Абемациклиб и его основные активные метаболиты ингибируют почечные переносчики OCT2 (переносчик органических катионов 2), MATE1 и MATE2-K (белков множественной резистентности и выведения токсинов 1 и 2-К). In vivo может происходить взаимодействие абемациклиба и клинически значимых субстратов этих переносчиков, таких как дофетилид или креатинин. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия с метформином (субстратом OCT2, MATE1 и 2) его одновременный прием с абемациклибом в дозе 400 мг приводил к небольшому клинически незначимому увеличению (37%) экспозиции метформина в плазме крови. Было показано, что это было вызвано уменьшением почечной секреции при неизменной клубочковой фильтрации.

У здоровых добровольцев одновременное применение абемациклиба и субстрата P-гликопротеина (P-gp) лоперамида приводило к увеличению экспозиции лоперамида в плазме крови на 9% на основании показателя AUC0–∞ и на 35% на основании показателя Cmax. Данное увеличение не считалось клинически значимым. Однако, основываясь на ингибировании *in vitro* P-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) в присутствии абемациклиба, возможны взаимодействия *in vivo* абемациклиба с субстратами данных переносчиков с узким терапевтическим индексом, такими как дигоксин или дабигатрана этексилат.

В ходе клинических исследований с участием пациентов с раком молочной железы не было выявлено клинически значимого влияния абемациклиба на фармакокинетику анастрозола, фулвестранта, эксеместана, летрозола или тамоксифена.

На данный момент неизвестно, способен ли абемациклиб снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия.

### 5.3.8. Особые указания

**Нейтропения**

Сообщалось о случаях развития нейтропении у пациентов, получавших абемациклиб. При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы. Сообщалось о случаях нейтропенического сепсиса с летальным исходом у <1% пациентов с метастатическим раком молочной железы. Пациентам следует незамедлительно сообщать обо всех случаях лихорадки лечащему врачу.

**Инфекции/паразитарные заболевания**

Частота сообщений о развитии инфекций у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией, была выше по сравнению с группой, получавшей эндокринную терапию. Сообщалось о случаях развития инфекции легких у пациентов без сопутствующей нейтропении. Сообщалось о случаях летального исхода у <1% пациентов с метастатическим раком молочной железы. Необходимо следить за признаками и симптомами развития инфекции и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения.

**Венозная тромбоэмболия**

Явления венозной тромбоэмболии наблюдались у пациентов, получавших абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией. Необходимо следить за признаками и симптомами развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения. В зависимости от степени тяжести явлений венозной тромбоэмболии может потребоваться коррекция дозы абемациклиба.

**Повышение показателя аминотрансфераз**

Сообщалось о случаях повышения показателя АЛТ и АСТ у пациентов, получавших абемациклиб. В зависимости от степени повышения показателя АЛТ или АСТ может потребоваться коррекция дозы.

**Диарея**

Диарея является самой распространенной нежелательной реакцией. В ходе исследований медиана времени до развития первого эпизода диареи составляла от 6 до 8 дней, а медиана продолжительности диареи – от 6 до 12 дней (для диареи 2 степени тяжести) и от 5 до 8 дней (для диареи 3 степени тяжести). Эпизоды диареи могут быть связаны с дегидратацией. При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов, таких как лоперамид, увеличить потребление жидкости и сообщить о проблеме лечащему врачу. При развитии диареи ≥2 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы.

**Интерстициальная легочная болезнь/пневмонит**

Сообщалось о случаях развития интерстициальной легочной болезни/пневмонита у пациентов, получавших абемациклиб. Необходимо следить за симптомами интерстициальной легочной болезни/пневмонита со стороны легких и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения. В зависимости от степени тяжести интерстициальной легочной болезни/пневмонита может потребоваться коррекция дозы. При развитии интерстициальной легочной болезни/пневмонита 3 или 4 степени терапию следует отменить.

**Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4**

Следует избегать одновременного приема индукторов изофермента CYP3A4 по причине риска снижения эффективности абемациклиба.

**Висцеральный криз**

Данные об эффективности и безопасности абемациклиба у пациентов, имеющих висцеральный криз, отсутствуют.

**Лактоза**

Не следует принимать данный препарат пациентам, имеющим редкие наследственные состояния непереносимости галактозы, абсолютного дефицита лактазы или глюкозно-галактозной мальабсорции.

**Натрий**

Каждая таблетка абемациклиба содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг).

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по влиянию абемациклиба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, у которых при приеме абемациклиба возникают нежелательные явления со стороны нервной системы, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности абемациклиба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Абемациклиб является низкомолекулярным ингибитором циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) для приема внутрь. Абемациклиб предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb), блокируя прогрессирование клеточного цикла от G1 к S-фазе клеточного деления, что приводит к подавлению роста опухоли. В России абемациклиб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2019 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность абемациклиба. У абемациклиба не было выявлено генотоксичности, канцерогенности, однако препарат способен оказывать эмбрио- и фетотоксическое действие, а также оказывает влияние на фертильность. В клинической практике абемациклиб используется для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы: в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы; в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии эндокринной терапии; в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания. В регистрационных исследованиях эффективности и безопасности абемациклиба приняло участие в общей сложности 6799 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности абемациклиба, полученные в ходе клинических исследований абемациклиба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, абемациклиб обладает статистически значимым преимуществом по первичной конечной точке (ВБП) в сравнении с эндокринной терапией во всех исследованиях. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивалась при применении абемациклиба. Так, у пациентов с HR-положительным, HER2-негативным ранним раком молочной железы с поражением лимфатических узлов с высоким риском рецидива увеличивается 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) с 79,4% до 85,8% (+6,4%) и снижает риск рецидива на 33,6 % (p<0,0001) при приеме абемациклиба; увеличивается 4-летняя выживаемость без отдаленных метастазов с 5% до 88,4%. (+5.9%) и снижается риск рецидива на 34,1% (p<0,0001) при приеме абемациклиба. Терапия с абемациклибом у пациентов с HR+/HER2- РРМЖ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания сопровождалась значительным увеличением ВБП при отношении рисков в 0,543 (95% ДИ 0,409-0,723; P=0,000021; медиана ВБП не была достигнута в группе абемациклиба, составив 14,7 месяца в группе плацебо). ЧОО составила 59% в группе абемациклиба и 44% в группе плацебо (P=0,004). Медиана ВБП у пациентов с HR+/HER2- местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы была значимо увеличена в группе, получавшей абемациклиб + фулвестрант (ОР 0,553 [95 % ДИ: 0,449, 0,681]); медиана ВБП составила 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяцами в группе, получавшей плацебо + фулвестрант. Эти результаты соответствуют клинически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 44,7 % и увеличению медианы ВБП на 7,2 месяца у пациентов, получавших абемациклиб + фулвестрант.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата абемациклиба (препарат Зенлистик) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 200 мг, – воспроизведенный препарат абемациклиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату абемациклиба Зенлистик (владелец РУ – ООО «Свикс Хэлскеа», Россия). Для доказательства эквивалентности препарата DT-ABM были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Зенлистик (владелец РУ: ООО «Свикс Хэлскеа», Россия) в дозировке 200 мг (в четырех модельных средах: ацетатном буферном растворе с рН 4,5, фосфатном буферном растворе с рН 6,8, 0,1М растворе хлороводородной кислоты, а также в среде по НД (0,01 М хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-ABM, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Зенлистик, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата абемациклиба позволит снизить цену современной терапии рака молочной железы и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, Papadopoulos KP, Beeram M, Rasco DW, Hilton JF, Nasir A, Beckmann RP, Schade AE, Fulford AD, Nguyen TS, Martinez R, Kulanthaivel P, Li LQ, Frenzel M, Cronier DM, Chan EM, Flaherty KT, Wen PY, Shapiro GI. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. Cancer Discov. 2016 Jul;6(7):740-53. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095. Epub 2016 May 23. PMID: 27217383. [↑](#footnote-ref-1)
2. EMA. Assessment report Verzenios. EMEA/H/C/004302/0000. 26 July 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report\_en.pdf [↑](#footnote-ref-2)