Angela DeMichele, Massimo Cristofanilli, Adam Brufsky et al.

Ефективність палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом як першої лінії лікування HR+/HER2- метастатичного раку молочної залози у клінічній практиці в США

За оцінками, у 13% жінок протягом життя буде діагностовано інвазивний рак молочної залози (РМЗ), а 3% помруть від цієї хвороби [1]. Метастатичний РМЗ (МРМЗ) є невиліковною хворобою, за якої 5-річна виживаність у жінок становить 28,1% [2]. Для лікування пацієнток з гормон-рецепторпозитивним (HR+) та негативним за експресією рецепторів людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2-) МРМЗ сучасні настанови рекомендують комбінувати інгібітор циклінзалежної кінази 4/6 (CDK4/6) з ендокринною терапією. Така рекомендація ґрунтується на результатах численних проспективних рандомізованих досліджень III фази, у яких цей підхід застосовували у першій та другій лініях терапії [3-5].

Палбоцикліб – перший у своєму класі інгібітор CDK4/6. Він схвалений для лікування HR+/HER2- МРМЗ у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом [6]. Схвалення палбоциклібу Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США базувалося на результатах 3 опорних клінічних досліджень:

- PALOMA-1 [7, 8] та PALOMA-2 [9, 10], у ході яких палбоцикліб оцінювали у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом або комбінацією плацебо + летрозол у жінок у постменопаузі, котрі мали поширений РМЗ;
- PALOMA-3 [11-15], у якому оцінювали комбіноване лікування палбоциклібом і фулвестрантом порівняно з монотерапією фулвестрантом у жінок у пре- або постменопаузі з прогресуванням захворювання після ендокринної терапії.

Остаточні результати оцінки загальної виживаності (ЗВ) у дослідженні PALOMA-1 продемонстрували, що лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом характеризувалося більшою медіаною ЗВ, ніж монотерапія летрозолом, хоча це покращення не було статистично значущим (37,5 порівняно з 34,5 міс; відношення ризиків – ВР – 0,90; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,62-1,29; P=0,281) [8]. Аналогічні дані щодо покращення ЗВ (хоча й статистично недостовірні) були отримані у дослідженні PALOMA-3 (34,9 порівняно з 28,0 міс; ВР 0,81; 95% ДІ 0,64-1,03; P=0,09) [15]. Дані щодо ЗВ у дослідженні PALOMA-2 поки що недоступні.

Для розуміння безпеки й ефективності нових схем прийому препаратів у клінічній практиці все частіше використовуються отримані у ній дані [16, 17]. Опубліковані дані досліджень, проведених у реальних умовах, демонструють, що ефективність і профіль безпеки палбоциклібу узгоджуються з такими у клінічних дослідженнях; однак ці дослідження були обмежені невеликими розмірами вибірок, відсутністю контрольної групи та/або короткою тривалістю періоду подальшого спостереження [18-20]. Мета нашого дослідження полягала в отриманні реальних доказів ефективності застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом у великій когорті пацієнток у рутинній клінічній практиці у США.

Методи

Дизайн дослідження та джерела даних

Для проведення цього ретроспективного аналізу використовували деідентифіковані дані з лонгітудинальної аналітичної бази даних Flatiron. Вона містить структуровані та неструктуровані електронні медичні карти (ЕМК) з понад 280 онкологічних клінік США та відображає інформацію про 2,4 млн пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, котрі отримували протипухлинне лікування. Пацієнтки, включені до цього аналізу, відповідали таким критеріям: жінки віком ≥18 років з HR+/HER2- МРМЗ, діагностованим перед або до 60 днів після дати підтвердження метастазування; перше призначення (індексна дата) комбінації палбоциклібу з летрозолом або лише летрозолу як першої лінії терапії МРМЗ, починаючи з дати схвалення палбоциклібу FDA (3 лютого 2015 р.) та протягом наступних 4 років (до 28 лютого 2019 р.); тривалість періоду подальшого спостереження ≥3 міс з індексної дати до дати припинення внесення даних дослідження (31 травня 2019 р.).

Кінцеві точки

У пацієнток з МРМЗ, котрі отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом або монотерапію летрозолом у першій лінії, було проведено порівняльний аналіз із метою оцінювання реальної виживаності без прогресування (рВБП, первинна кінцева точка) та ЗВ (вторинна кінцева точка) [21, 22]. Реальна ВБП визначалася як час (у місяцях) від початку лікування комбінацією палбоциклібу та летрозолу або лише летрозолом до настання смерті чи прогресування захворювання. Прогресування захворювання визначали за документально зафіксованою оцінкою лікаря-клініциста, яка була зроблена ним на основі даних клінічного та рентгенологічного обстеження, гістологічного дослідження та лабораторних аналізів. ЗВ визначалася як кількість місяців, що минули від початку лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом або лише летрозолом до настання смерті пацієнтки з будь-якої причини.

У цьому дослідженні порівняльний аналіз виконували за допомогою 3 методів: нескоригованого аналізу даних (без урахування факторів, що потенційно здатні спотворити результати), методу зважування стабілізованої зворотної ймовірності лікування (sIPTW, первинний аналіз, який враховував наявні фактори, здатні спотворити результати) та непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю (аналіз чутливості, який оцінював надійність результатів первинного аналізу).

Результати

Пацієнтки

Загалом у базі даних Flatiron були ідентифіковані дані 1430 жінок з HR+/HER2- МРМЗ, які розпочали лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом (n=772) або лише летрозолом (n=658) у першій лінії з 3 лютого 2015 по 28 лютого 2019 р.

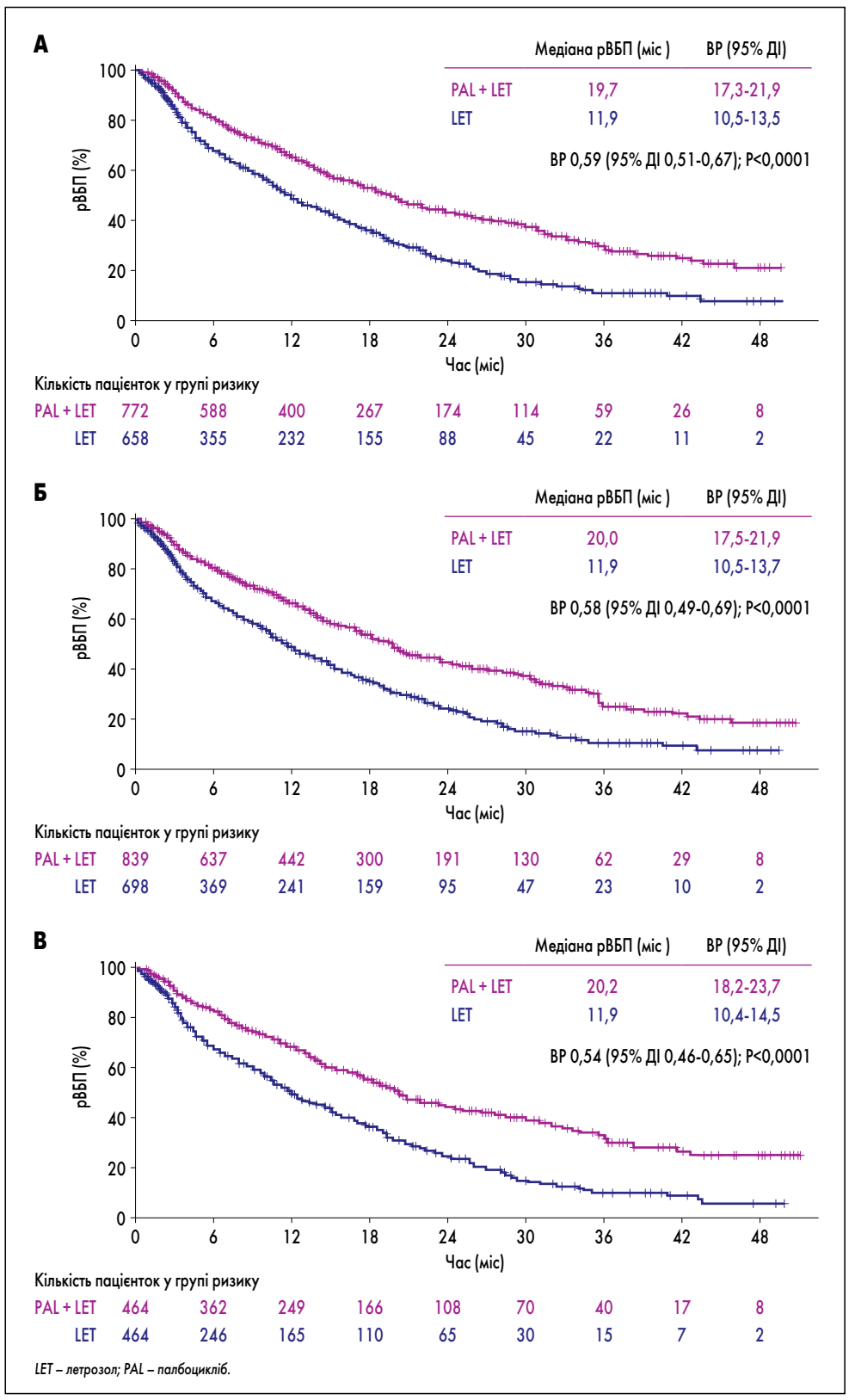

Рис. 1. Криві Каплана – Меєра, що відображають рВБП при: А – нескоригованому аналізі; Б – sIPTW-скоригованому аналізі; В – аналізі із застосуванням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю

Більшість пацієнток (94%) лікувалися амбулаторно, 6% – в умовах клініки. Демографічні та клінічні характеристики пацієнток з групи палбоциклібу та летрозолу та з групи монотерапії летрозолом дещо різнилися. Порівняно із групою монотерапії летрозолом, пацієнтки у когорті комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом були молодші та мали кращий функціональний статус, вищу частоту наявності метастазів у внутрішніх органах і більшу кількість ділянок метастазування.

Продовження на стор. 46.

Angela DeMichele, Massimo Cristofanilli, Adam Brufsky et al.

Ефективність палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом як першої лінії лікування HR+/HER2- метастатичного раку молочної залози у клінічній практиці в США

Продовження. Початок на стор. 45.

Середній вік (стандартне відхилення) складав 66,8 (11,2) року у групі палбоциклібу й летрозолу та 67,1 (11,1) року у групі летрозолу. Приблизно 68% пацієнток у кожній групі були представницями європеоїдної раси. Медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 24,2 міс (міжквартильний діапазон 14,2-34,9) у пацієнток, котрі отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом, та 23,3 міс (міжквартильний діапазон 12,7-34,3) – у пацієнток, яким проводилася монотерапія летрозолом.

Реальна ВБП

При нескоригованому аналізі даних повної когорти (n=1430) медіана рВБП виявилася достовірно довшою у пацієнток групи комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом порівняно з групою, у якій застосовувався лише летрозол (P<0,0001; рис. 1А). Після корекції за sIPTW рВБП склала 20,0 міс (95% ДІ 17,5-21,9) у пацієнток, які отримували лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом (n=839), та 11,9 міс (95% ДІ 10,5-13,7) у пацієнток, яким проводили монотерапію летрозолом (n=698; ВР 0,58; 95% ДІ 0,49-0,69; P<0,0001; рис. 1Б). При проведенні аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю (n=928) медіана рВБП також була достовірно більшою у пацієнток, які отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом, – 20,2 міс (95% ДІ 18,2-23,7) порівняно з 11,9 міс (95% ДІ 10,4-14,5; ВР 0,54; 95% ДІ 0,46-0,65; P<0,0001; рис. 1В).

Стабільна перевага щодо ВБП на тлі лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом порівняно із монотерапією летрозолом спостерігалася загалом в усіх оцінених окремих підгрупах пацієнток. Слід зазначити, що при лікуванні комбінацією палбоциклібу та летрозолу порівняно з застосуванням лише летрозолу спостерігалася аналогічна перевага в плані рВБП у молодших пацієнток (18-50 років; n=104) та у групах хворих старшого віку (51-69 років; n=779; ≥70 років; n=654), а також у пацієнток із метастазами у внутрішніх органах та без них або з метастатичним ураженням лише кісток.

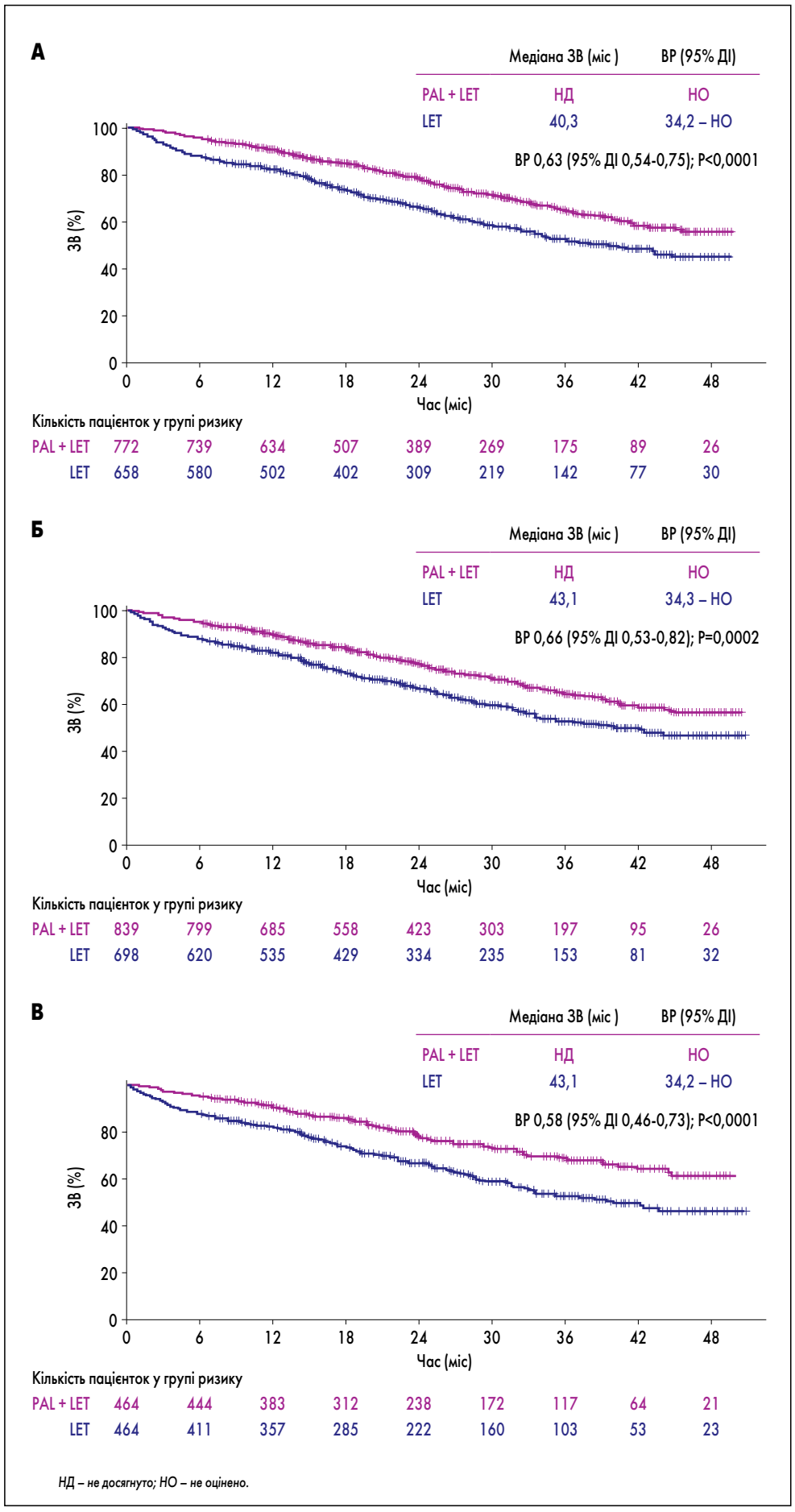

Рис. 2. Криві Каплана – Меєра, що відображають ЗВ при: А – нескоригованому аналізі; Б – sIPTW-скоригованому аналізі; В – аналізі із застосуванням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю

Загальна виживаність

При нескоригованому аналізі даних пацієнток, які отримували монотерапію летрозолом, медіана ЗВ склала 40,3 міс (95% ДІ 34,2 – не оцінено); у хворих, які отримували комбінацію палбоциклібу та летрозолу, медіана ЗВ досягнута не була (P<0,0001; рис. 2А). Після скоригованого за sIPTW аналізу у пацієнток, які отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом, медіана ЗВ також не була досягнута (95% ДІ не оцінено), тоді як у групі монотерапії летрозолом вона склала 43,1 міс (95% ДІ 34,3 – не оцінено; ВР 0,66; 95% ДІ 0,53-0,82; P=0,0002; рис. 2Б). У групі монотерапії летрозолом померло більше пацієнток (n=266; 40,4%), ніж у групі комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом (n=210; 27,2%).

При проведенні етапного аналізу через 2 роки подальшого спостереження ЗВ склала 78,3% у пацієнток, котрі отримували палбоцикліб із летрозолом, порівняно з 68,0% у пацієнток, яким проводили монотерапію летрозолом. Через 3 роки подальшого спостереження у групі комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом ЗВ склала 64,8%, а у групі монотерапії летрозолом – 53,2%. При проведенні аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю медіана ЗВ складала 43,1 міс (95% ДІ 34,2 – не оцінено) у групі монотерапії летрозолом, тоді як у групі комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом вона не була досягнута (ВР 0,58; 95% ДІ 0,46-0,73; P<0,0001; рис. 2В).

При проведенні підгрупових аналізів ЗВ перевага комбінованого лікування палбоциклібом та летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом загалом спостерігалася в усіх оцінених підгрупах. Як і при оцінюванні результатів рВБП, у плані ЗВ спостерігалася аналогічна перевага комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом над монотерапією летрозолом у підгрупах молодших пацієнток (18-50 років), пацієнток старшого віку (51-69 та ≥70 років), а також пацієнток із наявністю метастазів у внутрішніх органах та без них або з метастатичним ураженням лише кісток.

Обговорення

Оскільки лише приблизно 3% пацієнток із РМЗ беруть участь у рандомізованих клінічних дослідженнях [29], отримані в реальних умовах докази є важливими для оцінювання можливості узагальнення результатів клінічних досліджень у гетерогенній популяції хворих та тих осіб, які не відповідають критеріям включення до клінічних досліджень [16]. Проаналізувавши дані ЕМК, які зберігаються у великій багатоцентровій аналітичній базі даних Flatiron, ми виявили, що комбіноване застосування палбоциклібу та летрозолу у першій лінії було асоційоване з достовірним збільшенням рВБП та ЗВ порівняно з монотерапією летрозолом. Етапний аналіз ЗВ, проведений через 2 та 3 роки подальшого спостереження, продемонстрував достовірно вищу ЗВ у групі комбінованого лікування із застосуванням палбоциклібу.

Ці дані, отримані у великій когорті пацієнток в умовах клінічної практики, доповнюють результати оцінювання клінічної ефективності палбоциклібу у поєднанні з ендокринною терапією, отримані у рандомізованих контрольованих дослідженнях [7, 10, 12]. Перевага комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом (ВР 0,58; 95% ДІ 0,49-0,69; P<0,0001) у плані рВБП, яка була виявлена у нашому дослідженні, узгоджується з результатами оцінювання ВБП у дослідженні PALOMA-2 (ВР 0,56; 95% ДІ 0,46-0,69; P<0,0001) [9, 10]. Поточний аналіз реальних даних також демонструє достовірну перевагу комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом (ВР 0,66; 95% ДІ 0,53-0,82) в плані ЗВ. Перевага в плані ЗВ загалом виявилася стабільною у більшості підгруп пацієнток. Однак поки що не відомо, чи будуть ці реальні дані щодо переваги у ЗВ узгоджуватися з результатами її оцінювання у дослідженні PALOMA-2, оскільки наразі вони не доступні.

Висновки

Отримані у клінічній практиці докази надають лікарям подальшу підтримку в процесі прийняття клінічних рішень щодо ведення пацієнток із МРМЗ у своїй практиці [16, 32]. У цьому порівняльному аналізі застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу у першій лінії було асоційоване з досягненням вищих рВБП і ЗВ у гетерогенній популяції та у різних підгрупах пацієнток з МРМЗ, ніж на тлі монотерапії летрозолом. Хоча дані про ЗВ в учасниць рандомізованого контрольованого дослідження PALOMA-2 поки що недоступні, вже отримані в умовах клінічної практики результати використання палбоциклібу у комбінації з інгібітором ароматази летрозолом надають додаткові докази ефективності застосування цього режиму у першій лінії терапії у пацієнток з HR+/HER2- МРМЗ.

A. DeMichele et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. Breast Cancer Research. 2021; 23: 37. https://doi.org/10.1186/s13058-021-01409-8.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклала з англ. ***Вікторія Новікова***

ІБРАНС
палбоцикліб

ВПЕВНЕНІСТЬ, ЩО ҐРУНТУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

ДОКАЗИ...

- Потужної клінічної ефективності[1-10]
- Реального клінічного досвіду[11]
- Якості життя пацієнта[12,13]
- Прогнозованого профілю безпеки[1-3,6-8,10,14,15]
- Простого моніторингу лікування*,[1]
- Зручного режиму дозування†,[1]

При лікуванні широкого кола жінок з HR+/HER2- метастатичним раком молочної залози‡

Pfizer Oncology

PP-IBR-UKR-0065

‡ HR+, - гормон-рецептор-позитивний; HER2-, негативний за рецептором епідермального фактора росту людини 2 типу. *Згідно Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ІБРАНС, під час лікування у пацієнтів потрібно контролювати лише показники загального аналізу крові. В індивідуальних випадках може знадобитися моніторинг додаткових параметрів. †Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою.**1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ібранс. **2.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat.2019;174(3):719- 729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed October 2020. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Rugo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. AnnOncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE.https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm. Accessed October 2020. **12.** Harbeck N, et al. AnnOncol. 2016; 27(6):1047-1054. **13.** Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29(4):888-894. **14.** Dieras V, et al. J Natl Cancer Inst.2019;111(4):419-430. **15.** Verma S, et al. Oncologist. 2016; 21:1165-1175. **16.** Durairaj C, et al. Anticancer Drugs. 2018;29(3):271-280.

ІБРАНС (IBRANCE®) - 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу. Коротка інструкція для медичного застосування. Показання до застосування. Ібранс показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози: в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі і перименопаузі, ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізингового гормону (ЛГРГ). Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою (режим 3/1), щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії. При одночасному застосуванні з палбоциклібом інгібітор ароматази слід застосовувати за схемою, зазначеною в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозолу. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом і летрозолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату Ібранс приблизно в один і той самий час кожного дня. Якщо у пацієнта виникло блювання або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Зміна дози. Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/ відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози (для більш детальної інформації дивись повну інструкцію). Рекомендована модифікація дози препарату Ібранс у разі виникнення побічних реакцій: рекомендована доза 125 мг/добу, перше зниження дози 100 мг/добу, друге зниження дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування. До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) ≥1000/мм3 і тромбоцитів ≥50000/мм3. Спосіб застосування. Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснуті або мають інші пошкодження. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій. Побічні реакції. Найбільш поширені побічні реакції (≥20 %) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоциклів в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, діарею, алопецію і тромбоцитопенію. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥2 %) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, інфекції, анемія, збільшення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищена втомлюваність і збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 38,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям і підліткам (віком < 18 років) не встановлені. Дані відсутні. Застосування у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоциклів у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. Особливості застосування. Жінки в пре/перименопаузному періоді: Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів аромат. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним вісцелярним захворюванням не досліджувались. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки Ібранс чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Палбоциклів метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоциклів є слабким інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, індинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, телапревіром, телітроміцином, вориконазолом та грейпфрутами або грейпфрутовим соком). Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, ензалутамідом та звіробоєм продірявленим). На основі даних, отриманих у in vitro дослідженнях, очікується, що палбоциклів пригнічує активність транспортерів P-глікопротеїну (P-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-gp (наприклад з дигоксином, дабігатраном, колхіцином) або BCRP (наприклад з правастатином, розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Фармакологічні властивості. Палбоциклів є високоселективним, оборотним інгібітором циклінзалежної кінази (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. Категорія відпуску: За рецептом. Затверджено: Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017. Реєстраційне посвідчення № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03. Зміни Внесено: Наказ МОЗ №134 від 26.01.2021. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.