

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Имбрувика, 140 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибрутиниб.

1 капсула содержит 140 мг ибрутиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета с надписью черными чернилами «ibr 140 mg» на крышечке. Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Мантийноклеточная лимфома

Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой.

Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

Лимфома маргинальной зоны

Препарат Имбрувика показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Препарат Имбрувика показан для лечения пациентов с хронической реакцией

«трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Имбрувика должно инициироваться и контролироваться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациенты с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или пациенты с макроглобулинемией Вальденстрема

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки. При хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов в качестве монотерапии или в комбинации с анти-CD20-направленной терапией (с ритуксимабом или с обинутузумабом) или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным лимфоцитарным лейкозом/лимфоме из малых лимфоцитов и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) препарат Имбрувика можно назначать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. В комбинации с венетоклаксом препарат Имбрувика следует назначать в качестве монотерапии в течение 3 циклов (1 цикл составляет 28 дней), с последующими 12 циклами терапии препаратом Имбрувика совместно с венетоклаксом.

Дополнительная информация о бендамустине, ритуксимабе, обинутузумабе и венетоклаксе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

При применении в комбинации с анти-CD20-направленной терапией рекомендуется принимать препарат Имбрувика до анти-CD20-направленной терапии в случае их применения в один и тот же день.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронической реакции

«трансплантат против хозяина» составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания, рецидива основной злокачественной опухоли или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Когда пациенту более не требуется терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина», прием препарата Имбрувика должен быть прекращен с учетом клинической оценки состояния пациента.

Коррекция дозы

В случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A требуется коррекция дозы, поскольку может увеличиваться экспозиция ибрутиниба (см. раздел 4.5).

В случае развития или усиления явлений токсичности, связанных с сердечной недостаточностью 2 степени или сердечной аритмии 3 степени, негематологической токсичности 3 степени и выше, нейтропении 3 степени и выше с инфекцией или лихорадкой или гематологической токсичности 4 степени терапию препаратом Имбрувика следует приостановить.

После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто разрешение), следует возобновить терапию препаратом Имбрувика в рекомендованной дозе как указано в таблицах ниже. Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, не связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика (явления токсичности, не связанные с сердечной недостаточностью).

Явления токсичности†	Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения у пациентов с мантийно-клеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы после разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Негематологическая токсичность 3	Первый*	Возобновить терапию в дозе 560 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в	Возобновить терапию в дозе

или 4 степени.		дозе 420 мг в сутки	280 мг в сутки
Нейтропения 3 или 4 степени с инфекцией или лихорадкой.	Третий	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки
Гематологи- ческая токсичность 4 степени.	Четвертый	Отменить препарат Имбрувика	

† Классификация основана на критериях Национального института рака США - Общих терминологических критериях нежелательных явлений (NCI-CTCAE) или критериях Международного семинара по хроническому лимфолейкозу (iwCLL) для определения гематологической токсичности при ХЛЛ/МЛЛ.

*При возобновлении терапии следует начать с первоначальной или более низкой дозы, основываясь на оценке соотношения риска и пользы. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на 1 капсулу (140 мг в сутки) или 80 мг/м².

Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика (явления токсичности, связанные с сердечной недостаточностью).

Явления токсичности	Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы после разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 2 степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки
	Третий	Отменить препарат Имбрувика	

Токсичность, связанная с сердечными аритмиями 3 степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки*	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки*
	Второй	Отменить препарат Имбрувика	
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 3 или 4 степени или сердечными аритмиями 4 степени	Первый	Отменить препарат Имбрувика	

* Перед возобновлением терапии следует оценить соотношение риска и пользы.

Пропуск дозы

Если очередная доза препарата Имбрувика не будет принята в запланированное время, допускается ее прием как можно скорее в тот же день с возвращением к обычному расписанию приема препарата со следующего дня. Не допускается прием дополнительных капсул для восполнения пропущенных доз.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Ибрутиниб характеризуется минимальным почечным клиренсом. Отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Однако в клинических исследованиях препарата Имбрувика участвовали пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо обеспечивать адекватный уровень гидратации, а также на регулярной основе измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Сведения по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени, а также по пациентам, находящимся на диализе, отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Ибрутиниб метаболизируется в печени. По данным клинического исследования, у пациентов с нарушением функции печени наблюдается повышение концентрации ибрутиниба в крови. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 280 мг в сутки (две капсулы).

Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 140 мг в сутки (одна капсула). Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет появления признаков токсичности, и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы. Не рекомендуется применять препарат Имбрувика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет).

Дети

Препарат Имбрувика не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет, поскольку его эффективность не установлена. Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные о пациентах со зрелой В-клеточной неходжинской лимфомой приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2. Поскольку эффективность препарата Имбрувика у детей не установлена, невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ибрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Совместное применение препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).
- Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Геморрагические осложнения

Имеются сообщения о кровотечениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, на фоне тромбоцитопении и без нее. Они включали как незначительные кровотечения, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые кровотечения (некоторые со смертельным исходом), включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

В исследовании функции тромбоцитов *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную

коллагеном агрегацию тромбоцитов. Применение антикоагулянтов или антиагрегантов совместно с препаратом Имбрувика увеличивает риск значимых кровотечений. При совместном применении с антикоагулянтами риск выше, чем при совместном применении с антиагрегантами. Необходимо оценивать риски и пользу применения антикоагулянтов или антиагрегантов при совместном применении с препаратом Имбрувика. Необходимо отслеживать признаки и симптомы кровотечений.

Варфарин или другие антагонисты витамина К не следует применять одновременно с препаратом Имбрувика.

Следует избегать применение добавок к пище, таких как рыбий жир и витамин Е одновременно с препаратом Имбрувика.

Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения.

В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.

Лейкоцитоз

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечены единичные случаи лейкоцитоза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов ($> 400000/\text{мкл}$) может повышать риск возникновения лейкоцитоза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом Имбрувика. Необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию.

Инфекции

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения инфекций (включая сепсис, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и реактивации гепатита В неизвестного происхождения. Также наблюдались случаи гепатита Е, который может быть хроническим. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления признаков и симптомов инфекций (таких как: лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания, рвота, желтуха и отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени), а также проводить надлежащую терапию по показаниям.

Осложнения со стороны печени

Случаи гепатотоксичности, реактивации гепатита В и случаи гепатита Е, которые могут быть хроническими, имели место у пациентов, получавших препарат Имбрувика. У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, наблюдалась печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом. До начала лечения препаратом Имбрувика следует оценить функцию печени и статус вирусного гепатита. Во время лечения следует проводить периодический контроль показателей функции печени пациента на предмет изменений.

По клиническим показаниям необходимо определять вирусную нагрузку и проводить серологические тесты на инфекционный гепатит в соответствии с установленными клиническими рекомендациями.

Для пациентов, у которых диагностированы нарушения со стороны печени, необходимо рассмотреть возможность консультации со специалистом по заболеваниям печени для последующего лечения.

Цитопении

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения цитопений (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)

Случаи ИЗЛ отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. При развитии таких симптомов необходимо приостановить терапию препаратом Имбрувика и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае сохранения симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы.

Сердечные аритмии и сердечная недостаточность

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, наблюдались смертельные и серьезные аритмии или сердечная недостаточность. Пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями сердца могут подвергаться большему риску развития нежелательных явлений, включая внезапные кардиологические явления со смертельным исходом. Фибрилляция, трепетание предсердий, желудочковые тахикардии и сердечная недостаточность отмечались в особенности у пациентов с острыми инфекциями или с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, включая гипертензию, сахарный диабет и с сердечными аритмиями в анамнезе. Перед началом приема препарата Имбрувика следует провести соответствующую клиническую оценку

анамнеза и функции сердца. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения на предмет выявления признаков клинического ухудшения сердечной функции и находиться под клиническим контролем. Рассмотрите возможность дальнейшего обследования (например, ЭКГ, эхокардиограмма), как показано пациентам с сердечно-сосудистыми проблемами. Необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы.

Эффекты в отношении интервала QT

В ходе клинических исследований препарат Имбрувика вызывал незначительное укорочение интервала QTcF (в среднем на 7,5 мсек). Механизм, лежащий в основе этого явления, и его значимость для безопасности препарата неизвестны. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc (например, врожденный синдром короткого интервала QT или наличие в семейном анамнезе этого синдрома) необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов.

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) отмечался во время терапии препаратом Имбрувика. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности.

Немеланомные злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получающих терапию препаратом Имбрувика, отмечалась артериальная гипертензия. Во время терапии препаратом Имбрувика необходимо регулярно измерять кровяное давление у пациентов, а также при необходимости инициировать или корректировать антигипертензивную терапию.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата Имбрувика с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может привести к увеличению концентрации ибрутиниба и, следовательно, более высокому риску токсичности. И наоборот, совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4 может привести к снижению концентрации ибрутиниба и, следовательно, риску отсутствия эффективности. В связи с

чем, по возможности, следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A4 и рассматривать возможность совместного применения только в случае, если потенциальные преимущества значительно превышают потенциальный риск. При необходимости применения ингибиторов изофермента CYP3A4 у пациентов, принимающих препарат Имбрувика, следует проводить тщательный контроль появления признаков токсичности (см. разделы 4.2 и 4.5). В случае необходимости применения индукторов изофермента CYP3A4, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет отсутствия эффективности препарата Имбрувика.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 140 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A4.

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Следует избегать совместного применения препарата Имбрувика и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, поскольку умеренные и мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 способны повышать концентрацию ибрутиниба.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

В результате совместного применения кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) с ибрутинибом у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение экспозиции ибрутиниба ($C_{\max}$ и $AUC_{0-\text{last}}$) в 29 и 24 раза соответственно. В исследовании взаимодействия между лекарственными препаратами у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с вориконазолом увеличивало $C_{\max}$ и AUC ибрутиниба в 6,7 и 5,7 раза соответственно. В клинических исследованиях максимальная наблюдавшаяся концентрация ибрутиниба (AUC) у 37 пациентов, получавших легкие и/или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, была максимум в 2 раза выше соответствующей концентрации у 76 больных, которые не получали сопутствующую терапию ингибиторами изофермента CYP3A4. По результатам рассмотрения данных по клинической безопасности у 66 пациентов, получавших умеренные ($n = 47$) или мощные ($n = 19$) ингибиторы изофермента CYP3A4 не было выявлено значимого увеличения токсичности. Вориконазол и позаконазол могут применяться совместно с препаратом Имбрувика при соблюдении рекомендаций по

дозированию, указанных в таблице 5. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба со всеми остальными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и позаканазол), а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице 3.

Умеренные и слабые ингибиторы изофермента CYP3A4

У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с ингибитором изофермента CYP3A4 эритромицином увеличивало $C_{\max}$ и AUC ибрутиниба в 3,4 и 3,0 раза соответственно. Если показан прием умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 (например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедазон) следует уменьшить дозу препарата Имбрувика, согласно рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице 3.

Не требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно рекомендациям по коррекции дозы. Во время терапии препаратом Имбрувика следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и померанцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы на основе использования ингибитора изофермента CYP3A.

Группа пациентов	Препарат, применяемый совместно с препаратом Имбрувика	Рекомендуемая доза препарата Имбрувика на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4*
Пациенты с В-клеточными злокачественными опухолями	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг или 560 мг 1 раз в сутки, согласно показанию к применению. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	280 мг 1 раз в сутки.

	Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 Позаконазол в более высоких дозах**	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Имбрувика. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4.
Пациенты с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	280 мг 1 раз в сутки.
	Позаконазол в более высоких дозах**	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Имбрувика. Если потенциальная польза от применения

		перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4.
--	--	---

* – следует наблюдать за нежелательными явлениями препарата Имбрувика и при необходимости приостанавливать терапию или проводить коррекцию дозы.

** – позаконазол в дозе 200 мг внутрь в виде суспензии 3 раза в сутки или 400 мг внутрь в виде суспензии 2 раза в сутки; 300 мг в виде внутривенных инъекций 1 раз в сутки; 300 мг внутрь в виде таблеток пролонгированного действия 1 раз в сутки.

После отмены ингибитора изофермента CYP3A4 терапию препаратом Имбрувика продолжают в первоначальной дозе.

Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме

В результате совместного применения препарата Имбрувика с мощными индукторами изофермента CYP3A4 снижение концентрации ибрутиниба в плазме может составлять до 90 %.

Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином). Препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противопоказаны во время лечения препаратом Имбрувика из-за вероятности снижения эффективности (см. раздел 4.3). Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутиниба

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб является слабым обратимым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5, и не показывает зависимость от времени ингибирования CYP450. Дигидродиольный метаболит ибрутиниба является слабым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6. Как ибрутиниб, так и его дигидродиольный метаболит в условиях *in vitro* обладали не более, чем слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов CYP450. Однако в исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями ибрутиниб при однократном приеме в дозе 560 мг не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама. В ходе того же исследования терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки в течение 2 недель не оказывала клинически

значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама и субстрата CYP2B6 бупропиона.

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина или других основных транспортеров, за исключением ОСТ2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами Р-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема препарата Имбрувика. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатин).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика, а также в течение 3 месяцев после окончания лечения. Поэтому, женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Имбрувика и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Фертильность

Не было обнаружено влияния на фертильность и репродуктивную способность у самцов и самок крыс при использовании доз вплоть до максимальных, составляющих 100 мг/кг/день (эквивалентная доза для людей составляет 16 мг/кг/день) (см. раздел 5.3). Отсутствуют данные влияния ибрутиниба на фертильность у человека.

Беременность

К настоящему моменту нет контролируемых исследований препарата Имбрувика у беременных женщин. По результатам исследований у животных, препарат Имбрувика способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин (см. раздел 5.3).

Препарат Имбрувика противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

В настоящее время неизвестно, выделяется ли ибрутиниб или его метаболиты с грудным молоком у человека. Поскольку многие препараты выделяются с грудным молоком у человека, и вследствие возможности возникновения серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании младенцев, следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Имбрувика оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

У пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о нежелательных реакциях основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) являются: диарея, нейтропения, сыпь, скелетно-мышечная боль, кровотечения (например, кровоподтеки), тошнота, тромбоцитопения, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей и пирексия. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями степени 3 и 4 ($\geq 5\%$) являются: нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения, пневмония, артериальная гипертензия и сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органными классами и с распределением по частоте возникновения. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

В пределах одной группы частоты нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония ^{1,2} Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции кожи ¹
	Часто	Сепсис ^{1,2} Инфекции мочевыводящих путей Синусит ¹
	Нечасто	Криптококковая инфекция ¹ Пневмоцистная инфекция ^{1,2} Аспергиллез ¹ Реактивация гепатита В ³
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Немеланомный рак кожи ¹ Базальноклеточная карцинома Плоскоклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Тромбоцитопения Лимфоцитоз
	Часто	Фебрильная нейтропения Лейкоцитоз
	Редко	Лейкостаз
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Интерстициальные заболевания легких ^{1,2,4}
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперурикемия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли ⁴
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Головокружение
	Часто	Периферическая нейропатия ^{1,4}
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения ^{2,4} Транзиторная ишемическая атака ⁴ Ишемический инсульт ^{2,4}
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость изображения
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз ^{1,2}
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция предсердий Сердечная недостаточность ^{1,5}
	Нечасто	Желудочковая тахикардия ^{1,5} Прекращение сердечной деятельности ²

Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения ^{1,2} Кровоподтеки ¹ Артериальная гипертензия ¹
	Часто	Носовое кровотечение Петехии
	Нечасто	Субдуральная гематома ²
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея Рвота Стоматит ¹ Тошнота Запор Диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Печеночная недостаточность ^{1,2,4}
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Острое повреждение почек ²
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь ¹
	Часто	Крапивница ⁴ Эритема ⁴ Онихоклазия ⁴
	Нечасто	Ангионевротический отёк ⁴ Панникулит ^{1,4} Нейтрофильный дерматоз ¹ Пиогенная гранулема Кожный васкулит
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона ⁴
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль ¹
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка Периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение креатинина в крови

1 – включает несколько терминов нежелательных реакций

2 – включает смертельные исходы

3 – выбран термин низкого уровня

4 – спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода

5 – частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии

Таблица 5. Нежелательные реакции, отмеченные с частотой $\geq 10\%$ в ходе клинических исследований у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
-------------------------	-----------------------

Инфекции и инвазии	Пневмония* Инфекции верхних дыхательных путей Сепсис*
Нарушения метаболизма и питания	Гипокалиемиа*
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Стоматит* Тошнота Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки* Сыпь*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость Лихорадка Периферический отек
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения

* – включает несколько терминов нежелательных реакций

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения нежелательных реакций

Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 8 % прекращали терапию вследствие возникновения нежелательных реакций. Такие нежелательные реакции включали пневмонию, сыпь, фибрилляцию предсердий, нейтропению, тромбоцитопению, кровотечения и диарею.

Нежелательные реакции, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 10 % пациентов.

Пожилые пациенты

Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, 55 % были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония степени 3 и выше (14 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 4 % более молодых пациентов) и тромбоцитопения (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 5 % более молодых пациентов).

Дети

Оценка безопасности применения препарата Имбрувика основана на полученных данных

из исследования 3-ей фазы при применении в комбинации с ритуксимабом, ишофосфамидом, карбоплатином, этопозидом и дексаметазоном (RICE режимом), или ритуксимабом, винкристином, ишофосфамидом, карбоплатином, идерабицином и дексаметазоном (RVIC1 режимом) в качестве основной терапии или только основной терапии у пациентов детского и молодого возраста (в возрасте от 3 до 19 лет) с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой (см. раздел 5.1). При проведении данного исследования новых нежелательных реакций зафиксировано не было.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке препаратом Имбрувика ограничены. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12,5 мг/кг/сут (1400 мг), максимальная переносимая доза не была достигнута.

Лечение

Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК).

Код АТХ: L01EL01.

Механизм действия

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ТКБ). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ТКБ, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ТКБ, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы антигенных рецепторов В-клеток (BCR) и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов. Ключевая роль ТКБ в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии. По результатам доклинических исследований ибрутиниб ингибирует пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток *in vivo*, а также миграцию клеток и их адгезию к субстратам *in vitro*.

Ингибирование ТКБ ибрутинибом увеличивает зависимость клеток ХЛЛ от BCL-2, сигнального пути выживания клеток, в то время как венетоклакс ингибирует BCL-2, что приводит к апоптозу. В доклинических моделях опухолей комбинация ибрутиниба и венетоклакса приводила к усилению клеточного апоптоза и противоопухолевой активности по сравнению с любым препаратом, применяемым в качестве монотерапии.

Лимфоцитоз

В начале терапии у большинства пациентов (66 %) с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, получавших монотерапию препаратом Имбрувика, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. на 50 % и более от исходного уровня и с абсолютными значениями 5000/мкл и более), часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии. Этот эффект также наблюдался у

некоторых пациентов (35 %) с лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших препарат Имбрувика. Наблюдаемый лимфоцитоз является отражением фармакодинамического эффекта, и его не следует расценивать как прогрессирование заболевания при отсутствии других клинических проявлений. При обоих заболеваниях лимфоцитоз обычно развивается в течение первых месяцев лечения препаратом Имбрувика, и обычно разрешается с медианой 8 и 14 недель у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом/ лимфомой из малых лимфоцитов соответственно (значения времени разрешения лимфоцитоза составляли от 0,1 до 104 недель).

При применении препарата Имбрувика у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/ лимфомой из малых лимфоцитов в составе комбинированной терапии с бендамустином и ритуксимабом или с обинутузумабом лимфоцитоз отмечался редко (у 7 % пациентов в группе, принимавшей препарат Имбрувика + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6 % пациентов в группе, принимавшей плацебо + бендамустин + ритуксимаб; и у 7 % пациентов в группе, принимавшей препарат Имбрувика + обинутузумаб по сравнению с 1 % пациентов в группе, принимавшей хлорамбуцил и обинутузумаб). Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получавших препарат Имбрувика.

Агрегация тромбоцитов *in vitro*

В исследовании *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов в образцах из группы субъектов с наличием нарушения функции почек или получающих варфарин и из группы здоровых субъектов. Величина ингибирования индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов в группе субъектов, получающих аспирин, была ниже, так как в этой группе индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов была понижена без участия ибрутиниба. Ибрутиниб не продемонстрировал значимого ингибирования агрегации тромбоцитов, связанной с 4 агонистами аденозиндифосфатом (АДФ), арахидоновой кислотой, ристоцетином и тромбиновым рецептором-активатором пептида 6 (TRAP-6) в данных группах субъектов и у здоровых субъектов.

Эффекты в отношении интервала QT/QT_c и сердечной электрофизиологии

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QT_c оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QT_c до клинически значимой величины. Наибольшее значение верхней границы двухстороннего 90 % доверительного интервала для средней разницы между ибрутинибом и плацебо составило менее 10 мс. Также наблюдалось зависимое от концентрации

уменьшение интервала QTc (- 5,3 мс; 90 % доверительный интервал от -9,4 мс до -1,1 мс при C_{max} 719 нг/мл после приема супратерапевтической дозы 1680 мг), которое не являлось клинически значимым.

Дети

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Имбрувика у пациентов детского и молодого возраста с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой были оценены в двухкомпонентном, многоцентровом, открытом исследовании фазы 3 (LYM3003) применения препарата Имбрувика в комбинации с ритуксимабом, ишофосфамидом, карбоплатином, этопозидом и дексаметазоном (режимом RICE), или в комбинации с ритуксимабом, винкристином, ишофосфамидом, карбоплатином, идерабицином и дексаметазоном (режимом RVIC1), в качестве основной терапии.

В первой части исследования, в которой принял участие 21 пациент в возрасте от 3 до 17 лет, оценивалась доза, которая будет использоваться во второй части (принял участие 51 пациент в возрасте от 3 до 19 лет) (см. раздел 5.2). Во второй части пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 либо для получения препарата Имбрувика в дозе 440 мг/м² ежедневно (пациенты в возрасте до 12 лет), либо для получения препарата Имбрувика в дозе 329 мг/м² (пациенты в возрасте 12 лет и старше) в комбинации с основной терапией, либо только основной терапии до завершения 3-х циклов терапии, трансплантации, прогрессирования заболевания или развития неприемлемой степени токсичности. Первичная конечная точка выживаемости без событий (EFS) не была достигнута, что свидетельствует о том, что добавление ибрутиниба к терапии в соответствии с режимом RICE или режимом RVIC1 не дает дополнительной пользы (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) 1 – 2 часа. Абсолютная биодоступность натощак (n = 8) составляла 2,9 % (90 % доверительный интервал для значений от 2,1 % до 3,9 %) и это значение удваивалось при приеме с пищей. У пациентов с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями отсутствуют значимые отличия фармакокинетики ибрутиниба. Экспозиция ибрутиниба в плазме крови увеличивается при повышении дозы до 840 мг. Равновесное значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у пациентов при дозе 560 мг составляет 953 ± 705 нг*ч/мл (среднее

значение $\pm$ стандартное отклонение); при дозе 420 мг у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов – 732 ± 521 нг*ч/мл (680 ± 517 нг*ч/мл в подгруппе с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов) и у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» – 1159 ± 583 нг*ч/мл. Прием ибрутиниба натощак приводил к уменьшению его экспозиции (AUC_{last}) до уровня 60 % от концентрации при приеме за 30 минут до еды, через 30 минут после еды или через 2 часа после завтрака с высоким содержанием жиров.

Распределение

Обратимое связывание ибрутиниба с белками плазмы человека *in vitro* составило 97,3 %, при этом в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл зависимость от концентрации отсутствовала. Объем распределения (V_d) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) составляет около 10000 л.

Биотрансформация

Ибрутиниб метаболизируется преимущественно изоформой CYP3A4/5 цитохрома P450 с образованием преимущественно дигидродиольного метаболита, ингибирующая активность которого в отношении ТКБ примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Системная равновесная экспозиция дигидродиольного метаболита сопоставима с таковой исходного препарата.

По результатам исследований *in vitro* участие изофермента CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба составляет менее 2 %. Кроме того, по данным исследования баланса масс у человека фармакокинетический профиль у пациентов со слабой и высокой активностью изофермента CYP2D6 (по данным генотипирования) был схож. Таким образом, у пациентов с различными генотипами изофермента CYP2D6 никакие меры предосторожности не требуются.

Элиминация

Клиренс при внутривенном введении составлял 62 и 76 л/ч, натощак и после еды соответственно. В связи с сильным эффектом первого прохождения, кажущийся клиренс после приема внутрь составляет 2000 и 1000 л/ч, натощак и после еды соответственно.

Период полувыведения ибрутиниба равен 4-6 часам.

После однократного перорального приема [^{14}C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев примерно 90 % радиоактивных веществ экскретировалось в течение 168 часов, большая часть (80 %) выводилась через кишечник, и менее 10 % – почками. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1 % от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче, оставшуюся часть составляли метаболиты.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (от 65 лет и старше)

По результатам популяционного анализа фармакокинетики у пожилых пациентов (от 67 до 81 года) ожидается увеличение экспозиции ибрутиниба на 14 %. Необходимость коррекции дозы в зависимости от возраста не подтверждена.

Дети

Фармакокинетические данные показывают, что воздействие ибрутиниба у детей с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой в возрасте 12 лет и старше, получавших суточную дозу 329 мг/м², и у детей в возрасте от 3 до 12 лет, получавших суточную дозу 440 мг/м², в целом находилось в диапазоне воздействий, наблюдаемых у взрослых пациентов, у которых применяли суточную дозу 560 мг.

Пол

Результаты популяционного анализа фармакокинетики свидетельствуют об отсутствии значимого влияния пола на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечный клиренс ибрутиниба минимален; экскреция метаболитов с мочой составляет менее 10 % от дозы. Никаких специальных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек до настоящего времени не проводилось. У больных с нарушением функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) никакой коррекции дозы не требуется. В настоящее время отсутствуют данные по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени или находящимся на диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших препарат Имбрувика натошак в дозе 140 мг. AUC_{last} ибрутиниба увеличивалась в 2,7, 8,2 и 9,8 раза у пациентов с нарушением функции печени легкой (n = 6, класс А по Чайлд-Пью), средней (n = 10, класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой (n = 8, класс С по Чайлд-Пью) степени соответственно. Экспозиция свободной фракции ибрутиниба также повышается при увеличении степени нарушения функции печени и составляет 3,0 %, 3,8 % и 4,8 % у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно. У здоровых добровольцев свободная фракция составляет 3,3 %. Экспозиция несвязанного ибрутиниба (AUC_{unbound,last}) увеличивается примерно в 4,1, 9,8 и 13 раз у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени

соответственно.

5.3. Данные о доклинической безопасности

Эффекты ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучались у беременных крыс, получавших данный препарат перорально в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/сут. Применение ибрутиниба в дозе 80 мг/кг/сут (примерно в 14 раз выше AUC ибрутиниба и в 9,5 раз выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с соответствующими значениями у пациентов, получающих препарат в дозе 560 мг в сутки) сопровождалось увеличением числа постимплантационных потерь плода и увеличением количества патологий развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). Ибрутиниб в дозе от 40 мг/кг/сут и выше (примерно в $\geq 5,6$ раз выше AUC ибрутиниба и примерно в 4 раза выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с пациентами, получающими лечение в дозе 560 мг в сутки) вызывал снижение массы плода.

Ибрутиниб также применялся перорально у беременных кроликов в течение периода органогенеза в дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сутки. При применении в дозах 15 мг/кг/сутки и выше ибрутиниб вызывал пороки развития скелета (сращение сегментов грудины), а при применении в дозе 45 мг/кг/сутки ибрутиниб увеличивал частоту постимплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сутки (при этом экспозиция ибрутиниба в крови [AUC] примерно в 2 раза выше таковой у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны, принимающих ибрутиниб в дозе 560 мг в сутки, и примерно в 2,8 раза выше экспозиции ибрутиниба в крови у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема, принимающих ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки).

Канцерогенность и мутагенность

В 6-месячном исследовании на трансгенных мышах (Tg.rasH2) при пероральном введении в дозах до 2000 мг/кг/сут, при которых обеспечивается экспозиция, примерно в 23 раза (у самцов) или 37 раз (у самок) превышающая экспозицию у человека при приеме дозы 560 мг/сут, ибрутиниб не проявлял канцерогенности.

В исследованиях на бактериях, клетках млекопитающих или у мышей ибрутиниб не обладал генотоксическим действием.

Фертильность

У самцов и самок крыс вплоть до максимальной изучавшейся дозы 100 мг/кг/сут (человеческая эквивалентная доза [HED]: 16 мг/кг/сут) никакого влияния на фертильность и репродуктивную способность отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка капсулы (корпус и крышечка)

Титана диоксид

Желатин

Чернила Opacode® S-1-17822 и Opacode® S-1-17823

Состав чернил:

Глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле)

Краситель железа оксид черный

Бутиловый спирт

Изопропиловый спирт

Аммония гидроксид 28 %

Пропиленгликоль.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 90 или 120 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности, закрытом алюминиевой пленкой, полипропиленовой крышкой, защищенной от случайного открывания детьми. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005986)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26.06.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Имбрувика доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.