

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «13» ноября 2018 г.
№N017943

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Имбрувика®

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного контроля. Данная мера позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Просим врачей сообщать о любых возникающих побочных реакциях на препарат.

Торговое название

Имбрувика®

Международное непатентованное название

Ибрутиниб

Лекарственная форма

Капсулы 140 мг

Состав

Одна капсула содержит
активное вещество – ибрутиниб (в пересчете на 100 % вещество) 140 мг
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат;
корпус капсулы: титана диоксид (E 171), желатин;
состав краски для надписи Colorcon Opacode® S-1-17822 и Opacode® S-1-17823: лак шеллак (20% этилифицированный) в этаноле, железа оксид черный (E 172), n-бутиловый спирт, 2-пропанол, аммиака раствор 28 %, пропиленгликоль (E 1520).

Описание

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы белого цвета, размером 0, с черной надписью «ibr 140 mg». Содержимое капсул - порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Ингибиторы протеинкиназы. Ибрутиниб.
Код АТХ L01XE27

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой T_{max} 1-2 часа. Абсолютная биодоступность в условиях приема натощак ($n=8$) составляла 2.9% (90% ДИ=2.1-3.9) и увеличивалась вдвое при комбинировании с пищей. У пациентов с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями отсутствуют значимые отличия фармакокинетики ибрутиниба. С повышением дозы концентрация ибрутиниба в плазме крови увеличивается 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). Прием ибрутиниба в условиях натощак приводил к примерно 60% экспозиции (AUC_{last}) по сравнению с приемом за 30 минут до приема пищи, через 30 минут после приема пищи или через 2 часа после завтрака с высоким содержанием жира.

Ибрутиниб имеет рН-зависимую растворимость, с более низкой растворимостью при более высоком рН. У здоровых субъектов, принимавших ибрутиниб натощак однократно в сутки в дозировке 560 мг в день после приема омепразола в дозировке 40 мг однократно в день в течение 5 дней, по сравнению с приемом только ибрутиниба, среднее геометрическое соотношение (ДИ 90%) составляло 83% (68-102%), 92% (78-110%) и 38% (26-53%) для AUC_{0-24} , AUC_{last} и C_{max} , соответственно.

Распределение

Обратимое связывание ибрутиниба с белками плазмы человека *in vitro* составило 97.3 %, при этом в диапазоне концентрации от 50 до 1000 нг/мл зависимость от концентрации отсутствовала. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) составляет около 10000 л.

Метаболизм

Ибрутиниб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP3A4 с образованием преимущественно дигидродиольного метаболита, ингибирующая активность которого в отношении тирозинкиназы Брутона примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Участие изофермента CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба предполагается минимальным. Поэтому, у пациентов с различными генотипами изофермента CYP2D6 не требуется применение особых мер предосторожности.

Выведение

Наблюдаемый клиренс (CL/F) составляет около 1000 л/ч. Период полувыведения ибрутиниба составляет от 4 до 13 часов.

После однократного перорального приема [¹⁴C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) примерно 90% радиоактивных веществ экскретировалось в течение 168 часов, большая часть (80%) выводилась с калом, и менее 10% – с мочой. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1% от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

По результатам популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает значимого влияния на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла.

Дети

Исследований фармакокинетики препарата Имбрувика® у пациентов младше 18 лет не проводилось.

Пол

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

Раса

Данных для оценки потенциального влияния расы на фармакокинетику ибрутиниба недостаточно.

Вес тела

Результаты популяционного анализа фармакокинетики свидетельствуют об отсутствии значимого влияния веса тела (диапазон: 41-164 кг; среднее (SD): 83 (19) кг) на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечный клиренс ибрутиниба минимален; экскреция метаболитов с мочой составляет менее 10% от дозы. Специфических клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек до настоящего времени не проводилось. В настоящее время отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или находящихся на диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Концентрация свободной фракции ибрутиниба повышается с увеличением 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, по сравнению с концентрацией свободной фракции 3.3% у здоровых. Ожидается примерно 4.1-, 9.8- и 13-кратное увеличение концентрации несвязанного ибрутиниба у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

Совместное применение с субстратами CYP

Ибрутиниб является слабым ингибитором в отношении CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Дигидродиольный метаболит ибрутиниба является слабым ингибитором в отношении CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6. Ибрутиниб и дигидродиольные метаболиты в

большинстве являются слабыми индукторами изофермента СУР450. Поэтому, маловероятно, что препарат Имбрувика® имеет клинически значимое лекарственное взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются ферментами СУР450.

Совместное применение с транспортными субстратами/ингибиторами

Ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина, OATP1B1 или OATP1B3. Ибрутиниб является *in vitro* ингибитором Р-гликопротеина.

Фармакодинамика

Механизм действия

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys-481) в активном центре ВТК, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ВТК, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы в путях метаболизма, связанных с сигнальной активностью антигенных рецепторов В-клеток (BCR) и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому из клеток мантии, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и В-клеточный хронический лимфолейкоз. Ключевая роль ВТК в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии.

Лимфоцитоз

В начале терапии, приблизительно у 3/4 пациентов с хроническим лимфолейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, получавших препарат Имбрувика®, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е., на 50% и более от исходного уровня с абсолютными значениями выше 5000/мкл), часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии. Этот эффект также наблюдался примерно у 1/3 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантии, 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 первого месяца лечения препаратом Имбрувика® и обычно разрешается с медианой 8.0 недель у пациентов с лимфомой из клеток мантии и 14 недель у пациентов ХЛЛ. У некоторых пациентов наблюдалось значительное увеличение количества циркулирующих лимфоцитов (т.е., свыше 400 000/мкл).

Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, принимавших лечение препаратом Имбрувика®.

In vitro агрегация тромбоцитов

In vitro ибрутиниб вызывал ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Ибрутиниб не показал значимого ингибирования

агрегации тромбоцитов при использовании других агонистов агрегации тромбоцитов.

Влияние на интервал QT/QTc и сердечную электрофизиологию

При применении сверхтерапевтической дозы, составляющей 1680 мг, ибрутиниб не продлевал интервал QTc до каких-либо клинически значимых значений. Также, наблюдалось зависимое от концентрации сокращение интервала QTc (-5.3 мс [90% ДИ: -9.4, -1.1] при C_{max} 719 нг/мл после применения сверхтерапевтической дозы, составляющей 1680 мг).

Показания к применению

- Препарат Имбрувика® в виде монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны.
- Препарат Имбрувика® в виде монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с ранее не леченным хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ).
- Препарат Имбрувика® в виде монотерапии либо в сочетании с бендамустином и ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, которые получили, как минимум, один курс терапии.
- Препарат Имбрувика® в виде монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получившим не менее одного курса химиотерапии, или в первой линии терапии пациентам, которые не подходят для иммуно-химиотерапии.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Имбрувика® должно проводиться врачом, имеющим опыт в применении онкологических препаратов.

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

Лимфома из клеток мантийной зоны

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика® для терапии лимфомы из клеток мантийной зоны составляет 560 мг (четыре капсулы) 1 раз в сутки.

Хронический лимфоцитарный лейкоз и макроглобулинемия Вальденстрема

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика® для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, как при монотерапии, так и в комбинированной терапии, составляет 420 мг (три капсулы) однократно в день.

Рекомендуемая доза для лечения макроглобулинемии Вальденстрема составляет 420 мг (три капсулы) однократно в день.

Лечение препаратом Имбрувика® должно продолжаться до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока оно переносится пациентом.

Коррекция дозы

Умеренные или сильные ингибиторы изофермента СУР3А4, повышают концентрацию ибрутиниба.

При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 доза препарата Имбрувика® должна быть снижена до 280 мг один раз в день (две капсулы).

При совместном применении с сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 доза препарата Имбрувика® должна быть снижена до 140 мг один раз в день (одна капсула) или применение препарата должно быть приостановлено на период до 7 дней.

В случае впервые возникшей или усугублении существующей 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 снизятся до 1-ой степени или до исходного значения (состояние нормализуется), допускается возобновление приема препарата Имбрувика® в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на одну капсулу (140 мг). При необходимости может быть рассмотрено второе снижение дозы еще на 140 мг. В случае персистирующих проявлений токсичности или их рецидива после двух снижений дозы, следует отменить препарат Имбрувика®.

Ниже приведены рекомендуемые модификации доз:

Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения проблем токсичности у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны	Модификация дозы после разрешения проблем токсичности у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом и макроглобулинемией Вальденстрема
Первый	Возобновить терапию с дозой 560 мг в сутки	Возобновить терапию с дозой 420 мг в сутки
Второй	Возобновить терапию с дозой 420 мг в сутки	Возобновить терапию с дозой 280 мг в сутки
Третий	Возобновить терапию с дозой 280 мг в сутки	Возобновить терапию с дозой 140 мг в сутки
Четвертый	Отменить препарат Имбрувика®	

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

Пожилые пациенты

Нет необходимости коррекции дозы для пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше).

Педиатрические пациенты

Безопасность и эффективность применения препарата Имбрувика® у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо обеспечить гидратацию и периодически контролировать уровни креатинина в плазме. Применение препарата Имбрувика® у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) допустимо только в случае, если преимущества от лечения превышают возможный риск, в этом случае необходимо проводить тщательное наблюдение за состоянием пациентов на предмет появления признаков токсичности. Сведения о применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, а также у пациентов, находящихся на диализе, отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Ибрутиниб метаболизируется в печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) необходимо начинать терапию с дозы 280 мг ежедневно (две капсулы). У пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) необходимо начинать терапию с дозы 140 мг ежедневно (одна капсула). Необходимо осуществлять тщательное наблюдение 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).

Заболевания сердца тяжелой степени

Исследования с препаратом Имбрувика® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями тяжелой степени не проводились.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности.

Пациенты с лимфомой из клеток мантийной зоны получали терапию препаратом Имбрувика® в дозе 560 мг один раз в день и пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом или макроглобулиемией Вальденстрема получали терапию препаратом Имбрувика® в дозе 420 мг один раз в день. Все пациенты принимали препарат Имбрувика® до прогрессирования заболевания или до тех пор пока лечение переносилось пациентом.

Наиболее распространенные побочные действия ($\geq 20\%$) включали диарею, нейтропению, геморрагию (например, кровоподтеки), скелетно-мышечную боль, тошноту, сыпь и пирексию. Наиболее распространенные побочные действия 3/4 степени ($\geq 5\%$) включали нейтропению, пневмонию, тромбоцитопению и фебрильную нейтропению.

Побочные реакции, отмеченные у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, принимавшими лечение ибрутинибом и постмаркетинговые побочные реакции, перечислены в соответствии с классом систем органов и сгруппированы по частоте проявления. Частота проявления определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке снижения степени серьезности.

Таблица 1. Побочные действия, наблюдавшиеся в клинических исследованиях или в ходе пост-маркетингового применения у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями[†].

Класс систем и органов	Частота (всех степеней)	Побочное действие	Все степени (%)	Степень ≥ 3 (%)
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония* [#]	16	10
		Инфекции верхних дыхательных путей	19	1
		Синусит*	11	1
		Кожные инфекции*	10	3
	Часто	Сепсис* [#]	4	4
		Инфекции мочевыводящих путей	9	2
Нечасто	Реактивация вируса гепатита В [@]	<1	<1	
Опухоли доброкачественные и злокачественные (включая кисты и полипы)	Часто	Непигментное злокачественное новообразование кожи*	6	1
		Базально-клеточная карцинома	3	<1
		Плоскоклеточная карцинома	2	<1
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения	30	26
		Тромбоцитопения	20	10
	Часто	Фебрильная нейтропения	5	5
		Лейкоцитоз	2	1
Нечасто	Лимфоцитоз	2	1	
	Синдром лейкостаза	<1	<1	
Нарушения иммунной системы	Часто	Интерстициальная болезнь легких* ^{#,a}	2	<1
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Часто	Синдром лизиса опухоли ^a	1	1
		Гиперурикемия	7	2
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль	13	1
	Часто	Головокружение	9	0
Нарушения со стороны глаз	Часто	Неясность зрения	7	0
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция предсердий	6	3
		Вентрикулярная тахикардия* ^b	1	0

Сосудистые нарушения	Очень часто	Геморрагии* [#]	30	1
		Кровоподтек*	22	<1
	Часто	Субдуральная гематома [#]	1	1
		Носовое кровотечение Петехии Гипертензия*	8 7 10	<1 0 4
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея Рвота Стоматит* Тошнота Запор	41 14 13 27 16	3 <1 1 1 <1
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Неизвестно	Печеночная недостаточность* ^{,a}	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь*	22	2
	Часто	Уртикария ^a	1	<1
		Эритема ^a	2	0
		Онихоклазия ^a	2	0
	Нечасто	Ангионевротический отек ^a	<1	<1
Панникулит* ^{,a}		<1	0	
Неизвестно	Синдром Стивенса-Джонсона ^a	неизвестно	неизвестно	
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль*	12 14 28	1 <1 3
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Очень часто	Лихорадка	20	2
		Периферические отеки	14	1

[†] Частота округлена до ближайшего целого числа.

* Включает условия множественности побочных реакций.

[#] Включает случаи с летальным исходом.

[@] Для отбора использовался термин нижнего уровня.

^a Спонтанные отчеты из пост-маркетингового опыта.

^b Частота рассчитывалась из клинических исследований монотерапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- применение препаратов, содержащих Зверобой продырявленный
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно цитохром P450 и изофермент 3A4(CYP3A4).

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Совместное применение препарата Имбрувика® с лекарственными препаратами, которые в высокой или умеренной степени ингибируют изофермент CYP3A4 может повышать концентрацию ибрутиниба, следует избегать совместного применения с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

В результате совместного применения с кетоконазолом (очень сильным ингибитором изофермента CYP3A4) натошак, было отмечено увеличение концентрации ибрутиниба (C_{max} и AUC) в 29 и 24 раза соответственно. Моделирование с использованием условий приема препарата натошак позволило предположить, что сильный ингибитор CYP3A4 – кларитромицин, способен повышать AUC ибрутиниба в 14 раз. У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, принимавшими ибрутиниб с пищей, совместное применение сильного ингибитора CYP3A4 вориконазола повышало концентрацию ибрутиниба (C_{max}) в 6.7 раза и AUC в 5.7 раза. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат вориконазол и позаконазол). Если у пациента есть необходимость совместного применения ибрутиниба и сильного ингибитора изофермента CYP3A4, и возможная польза превышает вероятный риск, то следует уменьшить дозу препарата Имбрувика® до 140 мг (одна капсула) на период применения ингибитора или временно приостановить прием препарата Имбрувика® (на срок не более 7 дней). Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости, проводить коррекцию дозы согласно инструкции.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

У пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, принимавшими ибрутиниб с пищей, совместное применение с ингибитором CYP3A4, эритромицином, повышало концентрацию ибрутиниба (C_{max}) в 3.4 раза и AUC в 3.0 раза. Если пациенту рекомендуется принимать ибрутиниб совместно с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (как, например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон и дронедарон), дозу препарата Имбрувика® следует снизить до 280 мг (две капсулы) на период совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости, проводить коррекцию дозы согласно инструкции.

Слабые ингибиторы CYP3A4

Моделирование с применением условий приема препарата натошак позволило предположить, что легкие ингибиторы CYP3A4, азитромицин и флувоксамин, способны повышать AUC ибрутиниба менее чем в 2 раза. Не

требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно инструкции.

Совместное применение с грейпфрутовым соком, содержащим ингибиторы изофермента CYP3A4, повышало экспозицию (C_{max} и AUC) ибрутиниба приблизительно в 4 и 2 раза, соответственно. Во время терапии препаратом Имбрувика® следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и померанцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Препараты, способные снизить концентрацию ибрутиниба в плазме

В результате совместного применения препарата Имбрувика® с индукторами изофермента CYP3A4 наблюдалось снижение концентрации ибрутиниба в плазме.

В результате совместного применения с рифампицином, сильным индуктором CYP3A, отмечалось снижение экспозиции (C_{max} и AUC) ибрутиниба на 92% и 90%, соответственно. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с сильными или умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином). Во время терапии препаратом Имбрувика® противопоказано применение препаратов, содержащих экстракт Зверобоя продырявленного (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), поскольку эффективность может быть снижена. Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4. Если преимущество превосходит возможный риск и возникает необходимость применения сильных или умеренных индукторов CYP3A4 следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов на наличие признаков снижения эффективности. Слабые индукторы могут применяться совместно с препаратом Имбрувика®, тем не менее, следует тщательно наблюдать за пациентами на наличие признаков снижения эффективности.

Ибрутиниб имеет рН-зависимую растворимость, с более низкой растворимостью при более высоком рН. Более низкое значение C_{max} наблюдалось у здоровых субъектов, принимавших ибрутиниб натошак однократно в сутки в дозировке 560 мг в день после приема омепразола в дозировке 40 мг однократно в день в течение 5 дней. Доказательства того, что более низкий C_{max} будет иметь клиническое значение отсутствуют, и лекарственные средства, повышающие рН желудка (например, ингибиторы протонного насоса), использовались в основных клинических испытаниях без ограничений.

Препараты, концентрация которых в плазме может изменяться под действием ибрутиниба

Ибрутиниб является ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Поскольку клинические данные отсутствуют относительно данного взаимодействия, не исключается

возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы после приема препарата в терапевтических дозах. С целью минимизации вероятности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы с узким терапевтическим индексом, такие как, дигоксин или метотрексат, должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема препарата Имбрувика®. Ибрутиниб может также ингибировать белок резистентности рака молочной железы в печени и увеличивать экспозицию лекарственных средств, которые претерпевают BCRP-опосредованный печеночный отток, таких как розувастатин.

Ибрутиниб является слабым обратимым ингибитором в отношении CYP3A4 на уровне кишечника и, следовательно, может увеличить экспозицию субстратов CYP3A4, чувствительных к метаболизму кишечного CYP3A. Клинические данные относительно данного взаимодействия отсутствуют. Следует проявлять осторожность при совместном применении ибрутиниба с субстратами CYP3A4, принимаемыми перорально, с узким терапевтическим диапазоном (например, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, циклоспорин, сиролимус и такролимус).

Ибрутиниб является слабым индуктором CYP2B6 и потенциально может влиять на экспрессию других ферментов и транспортных белков, регулируемых посредством конститутивного андростан-рецептора (CAR), например, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 и MRP2. Клиническая значимость неизвестна, но воздействие субстратов CYP2B6 (таких как, эфавиренз и бупропион) и совместно регулируемых ферментов может быть снижено при совместном применении с ибрутинибом.

Особые указания

Геморрагические осложнения

Имеются сообщения о геморрагических осложнениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика®, с тромбоцитопенией и без нее. Они включали как незначительные геморрагические эпизоды, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые геморрагические осложнения, некоторые с летальным исходом, включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

Не изучено совместное применение препарата Имбрувика® с варфарином или другими антагонистами витамина К. Варфарин и другие антагонисты витамина К не следует применять в сочетании с препаратом Имбрувика®. Необходимо избегать употребления таких пищевых добавок, как рыбий жир и препараты витамина Е. Применение препарата Имбрувика® у пациентов, которым требуется назначение других антикоагулянтов или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов, может увеличивать

риск возникновения кровотечений и требует соответствующих мер предосторожности в случае применения антикоагулянтов.

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.

Механизм действия случаев, связанных с кровотечением до конца не изучен. Пациенты с врожденным геморрагическим диатезом не исследовались.

Лейкостаз

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика®, отмечены единичные случаи лейкостаза. Большое количество циркулирующих лимфоцитов (>400000/мкл) может повышать риск возникновения лейкостаза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом Имбрувика®. Необходимо вести тщательно 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, нейтропенический сепсис, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. У большинства пациентов с инфекцией, ставшей причиной смерти, также отмечалась нейтропения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов на наличие признаков лихорадки, нейтропении и инфекций, а также проводить надлежащую противoinфекционную терапию по показаниям. Рассмотреть необходимость профилактики, в соответствии со стандартами лечения, у пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций.

Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), в том числе со смертельным исходом, после применения препарата Имбрувика® в рамках предшествующей или сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Врачи должны учитывать ПМЛ в дифференциальном диагнозе у пациентов с новыми или ухудшающимися неврологическими, когнитивными или поведенческими признаками или симптомами. При подозрении на ПМЛ, следует провести соответствующую диагностическую оценку и приостановить лечение до исключения ПМЛ. При наличии каких-либо сомнений, следует рассмотреть необходимость направления к неврологу и проведения соответствующих диагностических мероприятий на ПМЛ, включая МРТ, желательно с контрастированием, анализ цереброспинальной жидкости (CSF) на ДНК вируса Джона Каннингема и повторную неврологическую оценку.

Цитопени

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика[®], отмечались случаи возникновения цитопений 3 или 4 степени (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

Случаи ИБЛ были отмечены среди пациентов, получавших лечение препаратом Имбрувика[®]. Необходимо осуществлять контроль за пациентами на наличие симптомов легких, указывающих на ИБЛ. При развитии симптомов, необходимо прервать лечение препаратом Имбрувика[®] и начать соответствующее лечение ИБЛ. Если симптомы сохраняются, необходимо оценить соотношение пользы и риска лечения препаратом Имбрувика[®] и следовать рекомендациям по модификации дозы.

Сердечная аритмия

Предсердная фибрилляция, трепетание предсердий и случаи вентрикулярной тахикардии отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика[®]. Сообщалось о случаях фибрилляции предсердий и трепетания предсердий в особенности у пациентов с наличием факторов риска со стороны сердца, гипертонией, острыми инфекциями и с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Необходимо проводить регулярное клиническое наблюдение за пациентами на предмет наличия сердечной аритмии. Необходимо проводить клиническую оценку состояния здоровья у пациентов, в том числе ЭКГ по показаниям, с аритмическими симптомами или впервые выявленной одышкой, головокружением или обмороком.

У пациентов с наличием признаков и/или симптомов желудочковой тахикардии прием препарата Имбрувика[®] следует временно прекратить и провести тщательную клиническую оценку пользы/риска до возможного возобновления терапии.

У пациентов с уже существующей фибрилляцией предсердий, требующей терапии антикоагулянтами, должны быть рассмотрены альтернативные варианты лечения. У пациентов, у которых развивается фибрилляция предсердий на терапии препаратом Имбрувика[®] следует проводить тщательную оценку риска тромбоэмболических заболеваний. У пациентов с высоким риском и в случае отсутствия альтернативы лечению препаратом Имбрувика[®], следует рассмотреть вариант тщательно контролируемого лечения антикоагулянтами.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о синдроме лизиса опухоли при лечении препаратом Имбрувика[®]. Пациенты с высокой опухолевой массой до лечения имеют риск синдрома лизиса опухоли. Рекомендуется проведение надлежащих мер предосторожности и мониторинга пациентов.

Непигментное злокачественное новообразование кожи

Непигментные злокачественные новообразования кожи чаще наблюдались при лечении препаратом Имбрувика[®] по сравнению с пациентами, принимавшими лечение другим препаратом. Необходимо наблюдать за

состоянием пациентов на предмет появления непигментного злокачественного новообразования кожи.

Реактивация вируса

Получены сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших препарат Имбрувика®. Прежде чем начать лечение препаратом Имбрувика® следует установить статус вируса гепатита В. Пациентам с положительным тестом на наличие вируса гепатита В рекомендуется консультация с врачом, имеющим опыт лечения вируса гепатита В. С целью предупреждения реактивации вируса гепатита В, пациентам с положительным серологическим тестом на вирус гепатита В, до начала лечения рекомендуется консультация с гепатологом и тщательное наблюдение в соответствии с принятыми клиническими практиками.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата Имбрувика® с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 может привести к увеличению концентрации ибрутиниба и, следовательно, более высокому риску токсичности. И наоборот, совместное применение с индукторами СYP3A4 может привести к снижению концентрации ибрутиниба и, следовательно, риску отсутствия эффективности. В связи с чем, по возможности, следует избегать совместного применения ибрутиниба с сильными ингибиторами СYP3A4 и сильными или умеренными индукторами СYP3A4 и рассматривать возможность совместного применения только в случае, если потенциальные преимущества значительно превышают потенциальный риск. При необходимости использования у пациентов, принимающих лечение препаратом Имбрувика® ингибиторов СYP3A4 следует проводить тщательный контроль на наличие признаков токсичности. В случае необходимости применения индукторов изофермента СYP3A4, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет отсутствия эффективности препарата Имбрувика®.

Беременность и период лактации

Женщины с детородным потенциалом

Возможно причинение вреда плоду в случае применения препарата Имбрувика® у беременных женщин. Женщинам следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика® и 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. В настоящее время неизвестно может ли ибрутиниб снизить эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам, использующим гормональный метод контрацепции, необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Беременность

Препарат Имбрувика® не должен применяться во время беременности. Данные по применению препарата Имбрувика® у беременных женщин отсутствуют.

Лактация

В настоящее время неизвестно выделяется ли ибрутиниб или его метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика®.

Фертильность

Отсутствуют данные касательно влияния ибрутиниба на фертильность людей.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными 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.

Передозировка

Данные о передозировке препаратом Имбрувика® ограничены. При применении препарата в дозе до 12.5 мг/кг/сут (1400 мг/день), максимальная переносимая доза не была достигнута. При приеме дозы 1680 мг наблюдалось обратимое, 4 степени, увеличение печеночных ферментов [аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)].

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

Форма выпуска и упаковка

По 90 или 120 капсул помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности объемом 160 или 200 мл, запечатанный фольгой, с закручивающейся полипропиленовой крышкой с предохранением от открывания детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Силаг АГ, Швейцария

Хохштрассе 201, 8200 Шаффхаузен

Владелец Регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11; e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com