

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы «13» қараша
№ N017943 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Имбрувика®

▼ Аталған дәрілік зат қосымша бақылау нысаны болып табылады. Осы шара қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Дәрігерлерден препараттан туындайтын кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды өтінеміз.

Саудалық атауы

Имбрувика®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Ибрутиниб

Дәрілік түрі

140 мг капсулалар

Құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат – 140 мг ибрутиниб (100 % затқа шаққанда)

қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, натрий кроскармеллозасы, натрий лаурилсульфаты, магний стеараты;

капсула корпусы: титанның қостотығы (E 171), желатин;

жазуға арналған Colorcon Opacode® S-1-17822 және Opacode® S-1-17823

бояғыштың құрамы: этанолдағы шеллак лагы (20% этирфицирленген), темірдің қара тотығы (E 172), n-бутил спирті, 2-пропанол, 28% аммиак ерітіндісі, пропиленгликоль (E 1520).

Сипаттамасы

0 өлшемді, «ibr 140 mg» деген қара жазуы бар мөлдір емес ақ түсті қатты желатин капсулалар. Капсуланың ішінде – ақтан ақ дерлік түске дейінгі ұнтақ.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар. Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Ибрутиниб.

АТХ коды L01XE27

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Ибрутиниб 1-2 сағат T_{max} медианасында ішу арқылы қабылдаудан кейін тез сіңіріледі. Абсолютті биожетімділігі ашқарынға қабылдаған жағдайларда ($n = 8$) 2.9% (90% СА = 2.1-3.9) құрады және ас ішумен біріктіргенде екі есе артты. Әртүрлі В-жасушалық қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттерде ибрутиниб фармакокинетикасының елеулі өзгешеліктері жоқ. Дозаны арттырғанда қан плазмасындағы ибрутиниб концентрациясы 840 мг дейін ұлғаяды. Пациенттердегі «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның тепе-тең мәні (AUC) 560 мг дозада 953 ± 705 нг сағат/мл (орташа мәні \pm стандартты ауытқу) құрайды. Ашқарынға ибрутиниб қабылдаған жағдайларда, ас ішуге дейін 30 минут бұрын, ас ішуден кейін 30 минуттан соң немесе май мөлшері жоғары таңғы астан кейін 2 сағат өткенде қабылдаумен салыстырғанда, шамамен 60% экспозицияға (AUC_{last}) алып келді.

Өте жоғары рН болғанда өте төмен ерігіштігімен ибрутиниб рН-тәуелді ерігіштік иеленген. Омепразолды күніне 40 мг дозада күніне бір рет 5 күн бойына қабылдағаннан кейін ибрутинибты тәулігіне бір рет ашқарынға күніне 560 мг дозада қабылдаған дені сау субъектілерде, тек ибрутиниб қабылдаумен салыстырғанда AUC_{0-24} , AUC_{last} және C_{max} тиісінше орташа геометриялық арақатынасы (СА 90%) 83% (68-102%), 92% (78-110%) және 38% (26-53%) құрады.

Таралуы

Ибрутинибтің адам плазмасы ақуыздарымен қайтымды байланысуы *in vitro* 97.3% құрады, бұл орайда 50-ден 1000 нг/мл дейінгі концентрация диапазонында концентрацияға тәуелділік болмады. Тепе-тең жағдайда болжамды таралу көлемі ($V_{d,ss}/F$) 10000 л жуық құрайды.

Метаболизмі

Ибрутиниб көбінесе CYP3A4 изоферменттерімен метаболизденіп, көбіне дигидродиол метаболитін түзеді, оның Брутон тирозинкиназасына қатысты тежеу белсенділігі ибрутинибтен шамамен 15 есе төмен. Ибрутинибтің тотығу метаболизміне CYP2D6 изоферментінің қатысуы тым аз жорамалданады. Сондықтан, CYP2D6 изоферментінің әртүрлі генотиптері бар пациенттерде ерекше сақтандыру шараларын қолдану талап етілмейді.

Шығарылуы

Байқалатын клиренсі (CL/F) сағатына 1000 л жуық құрайды. Ибрутинибтің жартылай шығарылу кезеңі 4-тен 13 сағатқа дейін құрайды.

[^{14}C]-ибрутиниб (радиобелсенді белгісімен) бір рет ішу арқылы қабылдаудан кейін шамамен 90% радиобелсенді зат 168 сағат ішінде

экскрецияланды, үлкен бөлігі (80%) нәжіспен, ал 10%-дан азы несеппен шығарылды. Өзгермеген ибрутиниб нәжістегі экскреция өнімдерінің 1% жуығын құрап, несептен табылмаған.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Қауымдық фармакокинетика талдауы нәтижелері бойынша, жас шамасы қан арнасындағы ибрутиниб клиренсіне мәнді ықпал етпеген.

Балалар

18 жасқа толмаған пациенттерде Имбрувика® фармакокинетикасына зерттеулер жүргізілмеген.

Жынысы

Қауымдық фармакокинетика талдауы нәтижелері жыныстың қан арнасындағы ибрутиниб клиренсіне мәнді әсер етпейтінін айғақтайды.

Нәсілі

Ибрутиниб фармакокинетикасына нәсілдің әлеуетті ықпал етуін бағалау үшін деректер жеткіліксіз.

Дене салмағы

Қауымдық фармакокинетика талдауы нәтижелері қан арнасындағы ибрутиниб клиренсіне дене салмағының мәнді ықпалы жоқ екенін айғақтайды (диапазон: 41-164 кг; орташа (SD): 83 (19) кг).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Ибрутинибтің бүйректік клиренсі тым аз; метаболиттердің несеппен экскрециясы дозаның 10%-дан азын құрайды. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде қазіргі уақытқа дейін спецификалық клиникалық зерттеулер жүргізілмеген. Қазіргі уақытта бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған немесе диализде жүрген пациенттерге қатысты деректер жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Ибрутиниб бауырда метаболизденеді. Ибрутиниб бос фракциясының концентрациясы бауыр функциясының бұзылу дәрежесінің артуымен ұлғаяды және бауыр функциясы жеңіл, орташа және ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде, дені сау тұлғаларда 3.3% бос фракция концентрациясымен салыстырғанда, тиісінше, 3.0%, 3.8% және 4.8% құрайды. Бауыр функциясы жеңіл, орташа және ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде байланыспаған ибрутиниб концентрациясының, тиісінше, шамамен 4.1, 9.8 және 13 есе ұлғаюы күтіледі.

СҮР субстраттарымен бірге қолдану

Ибрутиниб СҮР2В6, СҮР2С8, СҮР2С9, СҮР2С19, СҮР2D6 және СҮР3А4 қатысты әлсіз тежегіші болып табылады. Ибрутинибтің дигидродиолды метаболиті СҮР2В6, СҮР2С8, СҮР2С9 және СҮР2D6 қатысты әлсіз тежегіш болып табылады. Ибрутиниб пен дигидродиолды метаболиттердің басым көпшілігі СҮР450 изоферментінің әлсіз индукторлары болып табылады. Сондықтан, Имбрувика® препаратының СҮР450 ферменттерімен метаболизденетін препараттармен клиникалық мәнді дәрілік өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Тасымалдау субстраттарымен/тежегіштерімен бірге қолдану

Ибрутиниб Р-гликопротеин, ОАТР1В1 немесе ОАТР1В3 субстраты емес. Ибрутиниб *in vitro* Р-гликопротеин тежегіші болып табылады.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Ибрутиниб – Брутон тирозинкиназасының (ВТК) төмен молекулалы қуатты тежегіші. Ибрутиниб ВТК белсенді орталығында цистеин қалдығымен (Cys-481) ковалентті байланыс түзіп, ферменттік белсенділігінің орнықты тежелісіне алып келеді. ВТК, Тес киназалары тектестігінің өкілі ретінде, В-жасушалар антигенді рецепторларының (BCR) және цитокин рецепторларының дабылдық белсенділігімен байланысты метаболизм жолдарында маңызды дабыл молекуласы ретінде әрекет етеді. BCR дабыл жолы, мантия жасушаларынан лимфоманы, диффуздық ірі жасушалы В-жасушалық лимфоманы, фолликулдық лимфоманы және В-жасушалық созылмалы лимфолейкозды қоса, бірқатар В-жасушалық қатерлі жаңа түзілімдер патогенезінде қамтылған. В-жасушалық беткейлі рецепторлардың дабылдық белсенділігінде ВТК атқаратын шешуші рөл В-жасушалардың көшуіне, олардың хемотаксисі мен адгезиясына қажетті дабыл жолдарының белсенділенуіне әкеледі.

Лимфоцитоз

Емнің басында Имбрувика® препаратын алған шағын лимфоциттерден созылмалы лимфолейкоз/лимфомаға шалдыққан пациенттердің 3/4 шамасында лимфаденопатияның азаюымен жиі қатар жүретін лимфоциттер санының қайтымды жоғарылауы (яғни, абсолютті мәндері 5000/мкл-ден астам бастапқы деңгейінен 50% және одан көп) байқалған. Бұл әсер Имбрувика® препаратын алған қайталанған немесе рефрактерлі мантия жасушаларынан лимфомасы бар пациенттердің 1/4 шамасында байқалды. Байқалатын лимфоцитоз фармакодинамикалық әсер көрінісі болып табылады және оны басқа клиникалық көріністері болмаса, аурудың үдеуі ретінде бағалауға болмайды. Екі ауруда да лимфоцитоз, әдетте, Имбрувика® препаратымен емделген алғашқы айда дамиды және әдетте мантия жасушаларынан лимфомасы бар пациенттерде 8.0 апта және СЛЛ бар пациенттерде 14 апталық медианасымен басылады. Кейбір пациенттерде айналымдағы лимфоциттер (яғни, 400 000/мкл-ден астам) санының едәуір артуы байқалған.

Лимфоцитоз Имбрувика® препаратымен ем қабылдаған Вальденстрем макроглобулинемиясы бар пациенттерде байқалмаған.

In vitro тромбоциттер агрегациясы

In vitro ибрутиниб тромбоциттердің коллаген-индукциялаушы агрегациясының тежелуін тудырды. Ибрутиниб тромбоциттер агрегациясының басқа агонистерін пайдаланған кезде тромбоциттер агрегациясының елеулі тежелуін көрсеткен жоқ.

QT/QTc аралығына және жүрек электрофизиологиясына әсері

Емдік дозадан астам 1680 мг құрайтын дозаны қолданған кезде ибрутиниб QTc аралығын қандай да бір клиникалық мәні бар мәндерге дейін ұзартқан жоқ. Сондай-ақ, QTc аралығының концентрацияға тәуелді қысқаруы

байқалды (емдік дозадан астам 1680 мг құрайтын дозаны қолданғаннан кейін C_{\max} 719 нг/мл-де -5.3 мс [90% СА: -9.4, -1.1]).

Қолданылуы

- Имбрувика® препараты қайталанған немесе рефрактерлі мантия аймағы жасушалары лимфомасы бар ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапия түрінде көрсетілімді.
- Имбрувика® препараты бұрын емделмеген созылмалы лимфоцитарлық лейкозы (СЛЛ) бар ересек пациенттерді монотерапия түрінде емдеу үшін көрсетілімді.
- Имбрувика® препараты, кем дегенде, бір емдеу курсы алған созылмалы лимфоцитарлық лейкозы бар ересек пациенттерді монотерапия түрінде немесе бендамустинмен және ритуксимабпен үйлесімде емдеу үшін көрсетілімді.
- Имбрувика® препараты химиялық емнің кемінде бір курсы алған Вальденстрем макроглобулинемиясы бар ересек пациенттерді емдеу үшін немесе иммундық-химиялық ем сәйкес келмейтін пациенттерге бірінші желідегі емде монотерапия түрінде көрсетілімді.

Қолдану тәсілі және дозалары

Имбрувика® препаратымен емдеуді онкологиялық препараттар қолдану тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Имбрувика® препаратын күн сайын шамамен белгілі бір уақытта бір стақан сумен тәулігіне 1 рет ішу арқылы қабылдау керек. Капсулаларды сумен ішіп, бүтіндей жұту қажет; капсулаларды ашуға, сындыруға немесе шайнауға болмайды. Имбрувика® препаратын грейпфрут шырынымен немесе тәрәнжілермен ішуге рұқсат етілмейді.

Мантия аймағы жасушалары лимфомасы

Мантия аймағы жасушалары лимфомасы емдеуге ұсынылатын Имбрувика® препаратының дозасы тәулігіне 1 рет 560 мг (төрт капсула) құрайды.

Созылмалы лимфоцитарлық лейкоз және Вальденстрем макроглобулинемиясы

Созылмалы лимфоцитарлық лейкозды емдеуге ұсынылатын Имбрувика® препаратының дозасы монотерапияда да, біріктірілген емде де күніне бір рет 420 мг (үш капсула) құрайды.

Вальденстрем макроглобулинемиясын емдеуге ұсынылатын дозасы 420 мг (үш капсула) құрайды.

Имбрувика® препаратымен емдеу ауру үдегенше немесе ол пациентке жағымды болатын сәтке дейін жалғастырылуы тиіс.

Дозаны түзету

СҮРЗА4 изоферментінің орташа немесе күшті тежегіштері ибрутиниб концентрациясын арттырады.

СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштерімен бірге қолданғанда Имбрувика® препаратының дозасы күніне бір рет 280 мг дейін (екі капсула) азайтылуы тиіс.

СҮРЗА4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бірге қолданғанда Имбрувика® препаратының дозасы күніне бір рет 140 мг дейін (бір капсула) азайтылуы тиіс немесе препаратты қолдану 7 күнге дейінгі кезеңге тоқтатылуы тиіс.

3 және одан жоғары дәрежедегі гематологиялық емес уыттану, инфекциямен немесе қызбамен 3 дәрежедегі және одан жоғары нейтропения немесе 4 дәрежедегі гематологиялық уыттану алғаш туындаған немесе бұрыннан барының асқынған жағдайында Имбрувика® препаратымен емді тоқтату керек. Уыттанудың клиникалық көріністерін 1-ші дәрежеге дейін немесе бастапқы мәніне дейін төмендегеннен кейін (жай-күйі қалыпқа келсе), Имбрувика® препаратын қабылдауды бастапқы дозада жаңғыртуға болады. Уыттану құбылыстары қайта дамыған жағдайда дозаны бір капсулаға (140 мг) азайту қажет. Қажет болса, дозаны екінші рет тағы 140 мг дейін азайтуды қарастыруға болады. Уыттанудың персистирленетін көріністерінің немесе олардың қайталану жағдайларында дозаны екі рет азайтудан кейін Имбрувика® препаратын тоқтату керек.

Төменде дозаның ұсынылатын модификациясы келтірілген:

Уыттану көрінісі	Мантия аймағы жасушалары лимфомасы бар пациенттерде уыттану кінәраттары басылған соң дозаны модификациялау	Созылмалы лимфоцитарлық лейкозы және Вальденстром макроглобулинемиясы бар пациенттерде уыттану кінәраттары басылған соң дозаны модификациялау
Бірінші	Тәулігіне 560 мг дозамен емді жаңғырту	Тәулігіне 420 мг дозамен емді жаңғырту
Екінші	Тәулігіне 420 мг дозамен емді жаңғырту	Тәулігіне 280 мг дозамен емді жаңғырту
Үшінші	Тәулігіне 280 мг дозамен емді жаңғырту	Тәулігіне 140 мг дозамен емді жаңғырту
Төртінші	Имбрувика® препаратын тоқтату	

Дозаны өткізіп алу

Егер Имбрувика® препаратының кезекті дозасы жоспарланған уақытта қабылданбаса, оны сол күні мүмкіндігінше тезірек қабылдап, келесі күннен бастап препаратты қабылдаудың әдеттегі кестесіне оралуға болады. Өткізіп алған дозаларды толықтыру үшін қосымша капсулалар қабылдауға рұқсат етілмейді.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы (65 жастағы және одан асқан) пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

Педиатриялық пациенттер

Имбрувика® препаратын 0-ден 18 жасқа дейінгі балаларда қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежеде бұзылуы (креатинин клиренсі 30 мл/мин артық) бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Плазмадағы креатинин деңгейлерін ұдайы бақылап, гидратацияны қамтамасыз ету қажет. Бүйрек функциясы ауыр бұзылған (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз) пациенттерде, егер емделудің артықшылықтары болжамды қауіптен басым болған жағдайда ғана, Имбрувика® препаратын қолдануға болады, бұл жағдайда пациенттің жай-күйін уыттану белгілерінің білінуі тұрғысынан мұқият қадағалау қажет. Бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде, сондай-ақ диализде жүрген пациенттерде препаратты қолдану жөнінде мәліметтер жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Ибрутиниб бауырда метаболизденеді. Бауыр функциясы жеңіл дәрежеде бұзылған (Чайлд-Пью бойынша А класы) пациенттерде емді күнделікті 280 мг дозадан (екі капсула) бастау қажет. Бауыр функциясы орташа дәрежеде бұзылған (Чайлд-Пью бойынша В класы) пациенттерде емді күнделікті 140 мг дозадан (бір капсула) бастау қажет. Пациенттерді уыттану белгілерінің білінуі тұрғысынан мұқият бақылап, қажет болған жағдайда, дозаны түзету қажет. Бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттерде Имбрувика® препаратын қолдану ұсынылмайды.

Ауыр дәрежедегі жүрек аурулары

Ауыр дәрежедегі жүрек-қантамыр ауруларына шалдыққан пациенттерде Имбрувика® препаратымен зерттеулер жүргізілген жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі.

Мантия аймағының жасушалары лимфомасы бар пациенттер күніне бір рет 560 мг дозада Имбрувика® препаратымен ем алған және созылмалы лимфоцитарлық лейкозы немесе Вальденстром макроглобулинемиясы бар пациенттер күніне бір рет 420 мг дозада Имбрувика® препаратымен ем алған. Пациенттердің бәрі Имбрувика® препаратын ауру үдегенше немесе пациентке ем жағымды болатын сәтке дейін қабылдады.

Ең көп таралған жағымсыз әсерлеріне ($\geq 20\%$) диарея, нейтропения, геморрагия (мысалы, қанталаулар), қаңқа-бұлшықет ауыруы, жүрек айну, бөртпе және пирексия жатады. Ең көп таралған 3/4 дәрежедегі жағымсыз әсерлері ($\geq 5\%$) нейтропения, пневмония, тромбоцитопенияны және фебрильді нейтропенияны қамтыды. Ибрутинибпен ем қабылдаған, В-жасушалық қатерлі ісігі бар пациенттердегі анықталған жағымсыз реакциялары және маркетингтен кейінгі жағымсыз реакциялары ағзалар жүйелері класына сәйкес тізбеленген және көрініс беру жиілігі бойынша топтастырылған. Көрініс беру жиілігі мына үлгіде белгіленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -дан $< 1/100$ дейін).

Әрбір топ шегінде жағымсыз реакциялар күрделілік дәрежесінің кему ретімен берілген.

1-кесте. Клиникалық зерттеулерде немесе постмаркетингтік қолдану барысында В-жасушалық қатерлі ісіктері[†] бар пациенттерде байқалған жағымсыз әсерлер.

Жүйелер мен ағзалар класы	Жиілігі (барлық дәрежелері)	Жағымсыз әсері	Барлық дәрежелері (%)	Дәрежесі ≥3 (%)
Инфекциялар және инвазиялар	Өте жиі	Пневмония* [#] Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары Синусит* Тері инфекциялары *	16 19 11 10	10 1 1 3
	Жиі	Сепсис* [#] Несеп шығару жолдарының инфекциялары	4 9	4 2
	Жиі емес	В гепатиті вирусының реактивациясы [@]	<1	<1
Қатерсіз және қатерлі ісіктер (кисталар мен полиптерді қоса)	Жиі	Терінің пигментті емес қатерлі жаңа түзілімі*	6	1
		Базальді-жасушалы карцинома	3	<1
		Жалпақ жасушалы карцинома	2	<1
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Нейтропения Тромбоцитопения	30 20	26 10
	Жиі	Фебрильді нейтропения	5	5
		Лейкоцитоз	2	1
		Лимфоцитоз	2	1
Жиі емес	Лейкостаз синдромы	<1	<1	
Иммундық жүйе бұзылуы	Жиі	Өкпенің интерстициальді ауруы* ^{#,a}	2	<1
Метаболизм және тамақтану тарапынан бұзылулар	Жиі	Ісік лизисі синдромы ^a	1	1
		Гиперурикемия	7	2
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бас ауыруы	13	1
	Жиі	Бас айналуы	9	0
Көз тарапынан бұзылулар	Жиі	Анық көрмеу	7	0
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жиі	Жүрекшелер фибрилляциясы	6	3
		Вентрикулярлық тахикардия* ^b	1	0
Тамыр бұзылулары	Өте жиі	Геморрагиялар* [#] Қанталау *	30 22	1 <1
		Жиі	Субдуральді гематома [#] Мұрыннан қан кету Петехиялар	1 8 7

		Гипертензия*	10	4
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Диарея Құсу Стоматит* Жүрек айну Іш қату	41 14 13 27 16	3 <1 1 1 <1
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Белгісіз	Бауыр жеткіліксіздігі*. ^a	белгісіз	белгісіз
Ері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бөртпе*	22	2
	Жиі	Уртикария ^a	1	<1
		Эритема ^a	2	0
		Онихоклазия ^a	2	0
Жиі емес	Ангионевроздық ісіну ^a Панникулит*. ^a	<1 <1	<1 0	
Белгісіз	Стивенс-Джонсон синдромы ^a	белгісіз	белгісіз	
Тірек-қимыл аппараты мен дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Артралгия	12	1
		Бұлшықет түйілулері	14	<1
		Қанқа-бұлшықет ауыруы*	28	3
Жалпы бұзылулар және препарат енгізген жердегі реакциялар	Өте жиі	Қызба	20	2
		Шеткері ісінулер	14	1

† Жиілігі жақын бүтін санға дейін дөңгелетілген.

* Жағымсыз реакциялардың көп кездесу шартын қамтиды

Өліммен аяқталу жағдайларын қамтиды.

© Іріктеу үшін төменгі деңгейдегі термин пайдаланылды.

^a Постмаркетингтік тәжірибеден өздігінен келіп түскен есептер

^b Жиілігі монотерапияны клиникалық зерттеулерден есептелді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- құрамында Шілтер жапырақты шайқурай бар препараттарды қолдану
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Ибрутиниб метаболизміне көбінесе P450 цитохромы мен 3A4 (CYP3A4) изоферменті қатысады.

Плазмада ибрутиниб концентрациясын арттыруға қабілетті препараттар

Имбрувика[®] препаратын CYP3A4 изоферментін жоғары немесе орташа дәрежеде тежейтін дәрілік препараттармен бірге қолдану ибрутиниб концентрациясын жоғарылатуы мүмкін, CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бірге қолданудан аулақ болу керек.

CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштері

Ашқарынға кетоконазолмен (CYP3A4 изоферментінің өте күшті тежегіші) бірге қолдану нәтижесінде ибрутиниб концентрациясының (C_{max} және

AUC), тиісінше, 29 және 24 есе ұлғаюы білінген. Препаратты аш қарынға қабылдау шарттарын пайдалану үлгісі СҮРЗА4 күшті тежегіші – кларитромицин ибрутинибтің AUC мәнін 14 есе арттыруға қабілетті деп жорамалдауға мүмкіндік берді. В-жасушалы қатерлі ісіктері бар, ибрутинибті тамақпен бірге қабылдаған пациенттерде СҮРЗА4 күшті тежегіші вориконазолды бірге қолдану ибрутинибтің концентрациясын (C_{max}) 6.7 есе және AUC 5.7 есе арттырды. Ибрутинибті СҮРЗА4 изоферментінің күшті тежегіштерімен (мысалы, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, вориконазол кобицистат және позаконазол кобицистат) бірге қолданбаған дұрыс. Егер пациентке ибрутиниб пен СҮРЗА4 изоферментінің күшті тежегішін бірге қолдану қажет болса, ал болжамды қауіп ықтимал қатерінен басым түссе, Имбрувика® препаратының дозасын тежегішті қолдану кезеңінде 140 мг дейін (бір капсула) азайту немесе Имбрувика® препаратын қабылдауды уақытша тоқтату (7 күннен аспайтын мерзімге) керек. Пациенттерде уыттану көріністерін мұқият қадағалауды, қажет болған жағдайда, дозаны нұсқаулыққа сай түзетуді қамтамасыз ету керек.

СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштері

В-жасушалы қатерлі ісіктері бар, ибрутинибті тамақпен бірге қабылдаған пациенттерде СҮРЗА4 тежегішімен, эритромицинмен бірге қолдану ибрутинибтің концентрациясын (C_{max}) 3.4 есе және AUC 3.0 есе арттырды. Егер пациентке ибрутинибті СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштерімен (мысалы, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон және дронедазон) қабылдау ұсынылса, Имбрувика® препаратының дозасын СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегішімен бірге қолданған уақытта 280 мг (екі капсула) дейін азайту керек. Пациенттерде уыттану көріністерін мұқият бақылауды, қажет болған жағдайда, дозаны нұсқаулыққа сай түзетуді қамтамасыз ету керек.

СҮРЗА4 әлсіз тежегіштері

Препаратты ашқарынға қабылдаудың шарттарын қолданып модельдеу СҮРЗА4 жеңіл тежегіштері – азитромицин мен флувоксамин ибрутинибтің AUC мәнін 2 еседен кем арттыруға қабілетті деп жорамалдауға мүмкіндік береді. Ибрутинибті СҮРЗА4 изоферментінің әлсіз тежегіштерімен бірге қолданғанда дозаны түзету қажет емес. Пациенттерде уыттану көріністерін мұқият бақылауды, қажет болған жағдайда, дозаны нұсқаулыққа сай түзетуді қамтамасыз ету керек.

Құрамында СҮРЗА4 изоферментінің тежегіштері бар грейпфрут шырынымен бірге қолдану ибрутиниб экспозициясын (C_{max} және AUC), тиісінше, шамамен 4 және 2 есе ұлғайтты. Имбрувика® препаратымен ем кезінде тағамда грейпфруттар мен тәрәнжілер тұтынбау керек, өйткені бұл жемістердің құрамында СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштері бар.

Плазмада ибрутиниб концентрациясын төмендетуге қабілетті препараттар

Имбрувика® препаратын СҮР3А4 изоферментінің индукторларымен бірге қолдану нәтижесінде плазмада ибрутиниб концентрациясының төмендеуі байқалды.

СҮР3А күшті индукторы – рифампицинмен бірге қолдану нәтижесінде ибрутиниб экспозициясының (C_{max} және AUC), тиісінше, 92% және 90% төмендеуі білінді. Ибрутинибті СҮР3А4 изоферментінің күшті немесе орташа индукторларымен (мысалы, карбамазепин, рифампин, фенитоин) бірге қолданбаған дұрыс. Имбрувика® препаратымен ем кезінде құрамында Шілтер жапырақты шайқурай экстрактісі (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) бар препараттарды қолдану, тиімділігінің төмендеуі мүмкін болғандықтан, қолданылмайды. СҮР3А4 изоферментіне қатысты индукциялау белсенділігі аз баламалы препараттарды пайдалану мүмкіндігін қарастыру керек. Егер артықшылығы болжамды қауіпнен астам болса және СҮР3А4 күшті немесе орташа индукторларын қолдану қажеттігі туындаса пациенттер жай-күйін тиімділігі төмендеу белгісі болуына мұқият бақылау керек.

Әлсіз индукторларды Имбрувика® препаратымен бірге қолдануға болады, дегенмен де, тиімділігінің төмендеу белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан пациенттерді мұқият қадағалау керек.

Өте жоғары рН болғанда өте төмен ерігіштігімен ибрутиниб рН-тәуелді ерігіштік иеленген. Омепразолды күніне 40 мг дозада күніне бір рет 5 күн бойына қабылдағаннан кейін ибрутинибты тәулігіне бір рет ашқарынға күніне 560 мг дозада қабылдаған дені сау субъектілерде C_{max} төменірек мәні бақыланды. C_{max} төменірек мәнінің клиникалық маңызы болатынына айғақ жоқ, және асқазанның рН жоғарылататын дәрілік заттар (мысалы, протон помпасы тежегіштері) негізгі клиникалық сынақтарда шектеусіз пайдаланылды.

Ибрутиниб әсерімен плазмада концентрациясы өзгеруі мүмкін препараттар

Ибрутиниб Р-гликопротеиннің және сүт безі обырына төзімді ақуыздың (BCRP) тежегіші болып табылады. Осы өзара әрекеттесуге қатысты клиникалық деректер болмағандықтан, препаратты емдік дозаларда қабылдаудан кейін Р-гликопротеиннің ішектегі түрін және сүт безі обырына төзімді ақуызды ибрутинибтің тежеу мүмкіндігі жоққа шығарылмайды. Асқазан-ішек жолындағы өзара әрекеттесу ықтималдығын азайту мақсатында Р-гликопротеиннің және дигоксин немесе метотрексат сияқты емдік индексі тар сүт безі обырына төзімді ақуыздың субстраттары Имбрувика® препаратын қабылдауға дейін немесе одан кейін 6 сағаттан кем емес аралықпен қабылдануы тиіс. Ибрутиниб бауырда сүт безі обырына төзімді ақуызды тежеуі және розувастатин сияқты BCRP арқылы бауырдан ағып шығатын дәрілік заттар экспозициясын ұлғайтуы мүмкін.

Ибрутиниб ішек деңгейінде СҮР3А4 қатысты әлсіз қайтымды тежегіш болып табылады, демек, ішектегі СҮР3А метаболизміне сезімтал СҮР3А4

субстраттары экспозициясын ұлғайтуы мүмкін. Осы өзара әрекеттесуге қатысты клиникалық деректер жоқ. Ибрутинибі ішу арқылы қабылданатын емдік диапазоны тар СҮР3А4 субстраттарымен (мысалы, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, циклоспорин, сиролimus және такролимус) бірге қолдану кезінде сақтық таныту керек.

Ибрутиниб СҮР2В6 әлсіз индукторы болып табылады және басқа ферменттер мен конституциялық андростан-рецептор (САР) арқылы реттелетін тасымалдаушы ақуыздардың, мысалы, СҮР2С9, СҮР2С19, UGT1A1 және MRP2 экспрессиясына зор ықпал етуі мүмкін. Клиникалық мәні белгісіз, бірақ СҮР2В6 субстраттарының (эфавиренз және бупропион сияқты) және бірге реттелетін ферменттердің әсері ибрутинибпен бірге қолданған кезде төмендеуі мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Геморрагиялық асқынулар

Имбрувика® препаратын алған пациенттерде тромбоцитопениямен және онсыз геморрагиялық асқынулар жөнінде хабарламалар бар. Олар, мысалы, соғылулар кезінде қан кету, мұрыннан қан кету және петехиялар сияқты болымсыз геморрагиялық көріністерді де, асқазан-ішектен қан кету, бассүйек ішіне қан құйылу және гематурияны қоса, кейбірі өліммен аяқталатын елеулі геморрагиялық асқынуларды да қамтиды.

Имбрувика® препаратын варфаринмен немесе К дәруменінің басқа антагонистерімен бірге қолдану зерттелген жоқ. Варфарин және К дәруменінің басқа антагонистерін Имбрувика® препаратымен біріктіріп қолдануға болмайды. Балық майы сияқты тағам қоспаларын және Е дәрумені препараттарын тұтынбау қажет. Имбрувика® препаратын басқа да антикоагулянттар немесе тромбоциттер функциясын тежейтін препараттар тағайындау қажет болатын пациенттерде қолдану қан кетудің туындау қаупін арттыруы мүмкін және антикоагулянт қолданылған жағдайда тиісті алдын ала сақтану шараларын талап етеді.

Имбрувика® препаратымен емді операция типіне және қан кетудің туындау қаупіне қарай хирургиялық араласуға дейін және одан кейін 3-тен 7 күнге дейінгі мерзімге тоқтату керек. Қан кетумен байланысты жағдайлардың әрекет ету механизмі толық зерттелмеген. Туа біткен геморрагиялық диатезі бар пациенттер зерттелген жоқ.

Лейкостаз

Имбрувика® препаратын қабылдаған пациенттерде бірлі-жарым лейкостаз жағдайлары аталған. Айналымдағы лимфоциттердің көп саны (>400000/мкл) лейкостаздың пайда болу қаупін арттыруы мүмкін. Ондай жағдайларда Имбрувика® препаратымен емдеуді уақытша тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек. Пациенттердің жағдайына мұқият бақылау жүргізу қажет. Көрсетілімдер бойынша, гидратация және/немесе циторедукция қамтылатын демеуші ем жүргізген жөн.

Инфекциялар

Имбрувика® препаратын қабылдаған пациенттерде инфекциялар (сепсис, нейтропениялық сепсис, бактериялық, вирустық немесе зендік инфекцияларды қоса) пайда болған жағдайлар аталды. Осы инфекциялардың кейбіреулері ауруханаға жатқызуды талап етті немесе өлімге ұшыратты. Өлімге себеп болған инфекцияға шалдыққан пациенттердің көпшілігінде нейтропения да байқалды. Қызба, нейтропения мен инфекция белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан пациенттердің жай-күйін қадағалап, сондай-ақ көрсетілімдер бойынша инфекцияға қарсы талапқа сай ем жүргізу қажет. Оппортунистік инфекциялардың даму қаупі жоғары пациенттерде, емдеу стандарттарына сәйкес, профилактиканың қажеттілігін қарастыру керек.

Бұрынғы немесе қатарлас иммуносупрессиялық ем аясында Имбрувика® препаратын қолданудан кейін үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия жағдайлары туралы (ҮМЛ), оның ішінде өліммен аяқталатын жағдайлары туралы хабарланды.

Дәрігерлер жаңа немесе асқынатын неврологиялық, когнитивтік немесе мінез-құлық белгілері асқынатын немесе симптомдарымен пациенттерде ҮМЛ дифференциациялық диагнозда ескеруі керек. ҮМЛ күдік болғанда тиісті диагностикалық бағалау керек және ҮМЛ жоққа шығарылғанға дейін емді тоқтату керек.

Қандай да бір күдік болғанда неврологқа бағыттау қажеттігін қарастыру керек және МРТ қоса, дұрысы контрастылаумен, Джон Каннингем вирусына ДНҚ жұлын-ми сұйықтығы (CSF) талдауын және қайталап неврологиялық бағалаумен ҮМЛ тиісті диагностикалық шараларын жүргізу керек.

Цитопениялар

Имбрувика® препаратын қабылдаған пациенттерде 3 немесе 4 дәрежедегі цитопения (нейтропения, тромбоцитопения және анемия) пайда болған жағдайлар аталған. Ай сайын толық қан талдауын жасау қажет.

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)

Имбрувика® препаратымен ем алған пациенттер арасында ӨИА жағдайлары анықталды. ӨИА білдіретін өкпе симптомдары болуына пациенттерге бақылау жүргізу керек. Симптомдар дамығанда Имбрувика® препаратымен емді тоқтату және ӨИА тиісті емін бастау керек. Егер симптомдары сақталса Имбрувика® препаратымен емнің пайдасы мен қаупінің арақатынасын бағалау және дозаны модификациялау бойынша ұсыныстарды орындау керек.

Жүрек аритмиясы

Жүрекшелер фибрилляциясы, жүрекшенің жыпылықтауы және вентрикулярлық тахиаритмия жағдайлары Имбрувика® препаратын қабылдаған пациенттерде байқалды. Жүрекшелер фибрилляциясы және жүрекшенің жыпылықтауы жағдайлары туралы әсіресе анамнезінде жүрек тарапынан қауіп факторлары, гипертензиясы, жедел инфекциялары және жүрекшелер фибрилляциясы бар пациенттерде хабарланды. Пациенттерге жүрекшелер фибрилляциясының бар-жоғы тұрғысынан жүйелі

клиникалық бақылау жүргізу қажет. Аритмиялық симптомдары немесе алғаш анықталған ентігуі бар, бас айналуы немесе естен тану туындаған пациенттердің денсаулық жағдайына клиникалық бағалау, соның ішінде көрсетілімдер бойынша ЭКГ жүргізу қажет.

Қарыншалық тахиаритмия белгілері және/немесе симптомдары бар пациенттерде Имбрувика® препаратын уақытша тоқтату және емді қайта жаңғырту мүмкіндігіне дейін пайда/қаупіне мұқият клиникалық баға беру қажет.

Антикоагулянттармен ем талап етілетін жүрекшелер фибрилляциясы бұрыннан бар пациенттерде баламалы емдеу нұсқалары қарастырылуы тиіс. Имбрувика® препаратымен емделгенде жүрекшелер фибрилляциясы дамиды пациенттерде тромбоэмболиялық аурулар қаупіне мұқият бағалау жүргізген жөн. Қауіп жоғары пациенттерде және Имбрувика® препаратымен емге балама болмаған жағдайда антикоагулянттармен мұқият бақыланатын емдеу нұсқасын қарастыру керек.

Ісік лизисі синдромы

Имбрувика® препаратымен емделу кезінде ісік лизисі синдромы хабарланды. Емдеуге дейін ісік салмағы жоғары пациенттерде ісік лизисі синдромының қаупі болады. Пациенттерге тиісті алдын ала сақтану шараларын және мониторинг өткізу ұсынылады.

Терінің пигментті емес қатерлі жаңа түзілімі

Терінің пигментті емес қатерлі жаңа түзілімдері, басқа препаратты қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Имбрувика® препаратымен ем қабылдаған пациенттерде жиірек байқалды. Пациенттердің жай-күйін терінің пигментті емес қатерлі жаңа түзілімінің білінуі тұрғысынан қадағалау қажет.

Вирустың реактивациясы

Имбрувика® препаратын қабылдаған пациенттерде В гепатиті вирусының реактивация жағдайлары туралы хабарламалар алынды. Имбрувика® препаратымен емдеуді бастар алдында В гепатиті вирусының статусын анықтау керек. В гепатиті вирусының болуына оң тест алынған пациенттер В гепатитін емдеу тәжірибесі бар дәрігермен кеңескені жөн. В гепатиті вирусының реактивациясының алдын алу мақсатында, В гепатиті вирусына оң серологиялық тест алынған пациенттерге, емдеу басталғанға дейін гепатологпен кеңесу және қабылданған клиникалық тәжірибелерге сәйкес мұқият бақылау ұсынылады.

Дәрілік өзара әрекеттесулер

Имбрувика® препаратын СҮРЗА4 күшті немесе орташа тежегіштерімен бірге қолдану ибрутиниб концентрациясының ұлғаюына, соған сәйкес, уыттанудың аса жоғары қаупіне әкелуі мүмкін. Ал, керісінше, СҮРЗА4 индукторларымен бірге қолдану ибрутиниб концентрациясының төмендеуіне, соған сәйкес, тиімділігінің болмау қаупіне әкелуі мүмкін. Осыған байланысты, мүмкіндігінше, ибрутинибті СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен және СҮРЗА4 күшті немесе орташа индукторларымен бірге қолданбауға тырысу керек, егер ықтимал артықшылықтары әлеуетті

қауіптен едәуір басым болатын жағдайда ғана бірге қолдану мүмкіндігін қарастыру керек. Имбрувика® препаратымен ем қабылдайтын пациенттерде СҮРЗА4 тежегіштерін пайдалану қажет болса, уыттану белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан мұқият бақылау жүргізген жөн. СҮРЗА4 изоферментінің индукторларын қолдану қажет болған жағдайда, Имбрувика® препараты тиімділігінің болмауы тұрғысынан пациенттерді мұқият бақылау керек.

Жүктілік және лактация кезеңі

Бала тууға қабілетті әйелдер

Жүкті әйелдерде Имбрувика® препаратын қолданған жағдайда шаранаға зиян келуі мүмкін. Әйелдер Имбрувика® препаратымен ем кезінде және ем аяқталған соң 3 ай бойы жүкті болып қалудан сақтану керек. Сондықтан, бала тууға қабілетті әйелдер Имбрувика® препаратын қабылдау кезінде және ем аяқталған соң 3 ай бойына тиімділігі жоғары контрацепция әдістерін пайдалануы тиіс. Қазіргі уақытта ибрутинибтің гормональді контрацептивтер тиімділігін төмендетуі белгісіз, сондықтан гормональді контрацепция әдісін пайдаланатын әйелдер контрацепциялық бөгеу әдісін қосымша пайдалану қажет.

Жүктілік

Имбрувика® препараты жүктілік кезінде қолданылмауы тиіс. Жүкті әйелдерде Имбрувика® препаратын қолдану жөнінде деректер жоқ.

Лактация

Қазіргі уақытта ибрутиниб немесе оның метаболиттерінің емшек сүтіне бөлінуі белгісіз. Жаңа туған нәресте/сәби үшін қауіп жоққа шығарылмайды. Имбрувика® препаратымен ем кезінде бала емізуді тоқтату керек.

Фертильділік

Ибрутинибтің адам фертильділігіне әсер етуіне қатысты деректер жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Имбрувика® препаратын қабылдайтын пациенттерде шаршау, бас айналу және астения білінді. Бұл пациенттің көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетін бағалау кезінде ескерілуі тиіс.

Артық дозалануы

Имбрувика® препаратымен артық дозалану жөніндегі деректер шектеулі. Препаратты 12.5 мг/кг/тәулік дозада (1400 мг/күн) қолданған кезде ең жоғары көтерімді дозаға қол жеткізілмеген. 1680 мг доза қабылдаған кезде бауыр ферменттерінің [аспартатаминотрансфераза (АСТ) және аланинаминотрансфераза (АЛТ)] 4 дәрежеде қайтымды жоғарылауы байқалды.

Имбрувика® препаратының спецификалық антидоты жоқ. Ұсынылуынан жоғары доза қабылдаған пациенттердің жағдайын мұқият қадағалап, сонымен қатар талапқа сай демеуші ем жүргізу қажет.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Балалардың ашып алуынан сақтандырғышымен бұралатын полипропилен қақпағы бар, фольгамен жабылған көлемі 160 немесе 200 мл тығыздығы жоғары полиэтилен құтыға 90 немесе 120 капсуладан салады.

Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Силаг АГ, Швейцария

Хохштрассе 201, 8200 Шаффхаузен

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

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