

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности

Министерства здравоохранения и
социального развития

Республики Казахстан

от «14» октября 2016 г.

№ N004440

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Имбрувика®**

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

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% этирифицированный) 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 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.

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 тирозин киназы 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 [^{14}C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев 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 анализа фармакокинетики 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 анализа фармакокинетики 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. Исследования с нарушениями функции печени проводились у пациентов, не имеющих злокачественных новообразований, с использованием лекарственного препарата в дозе 140 мг. Степень нарушения функции печени значительно варьирует между пациентами, при этом наблюдалось в среднем 2.7-, 8.2- и 9.8-кратное увеличение концентрации ибрутиниба в крови (AUC_{last}) у пациентов с нарушением функции печени легкой (n=6, класс А по Чайл-Пью), средней (n=10, класс В по Чайл-Пью) и тяжелой (n=8, класс С по Чайл-Пью) степени тяжести, соответственно. 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 добровольцев. 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

Исследования *in vitro* показали, что 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. В исследованиях *in vitro* ибрутиниб и дигидродиольные метаболиты в большинстве являются слабыми индукторами изофермента CYP450. Поэтому, маловероятно, что препарат Имбрувика® имеет клинически значимое лекарственное взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются ферментами CYP450.

Совместное применение с транспортными субстратами/ингибиторами

Исследования *in vitro* показали, что 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. 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*.

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 1/4 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 первых нескольких недель лечения препаратом Имбрувика® (медиана – 1.1 недели), и обычно разрешается с медианой 8.0 у пациентов с лимфомой из клеток мантии и 18.7 недель у пациентов хроническим

лимфолейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. 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®.

Показания к применению

- Препарат Имбрувика® 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) (см. раздел «Фармакодинамика»).
- Препарат Имбрувика® показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, которые получили, как минимум, один курс терапии.
- Препарат Имбрувика® 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 применения онкологических препаратов.

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; не допустимо открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика® не допускается запивать грейпфрутовым соком или померанцами.

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

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 и макроглобулинемии Вальденстрема составляет 420 мг (три капсулы) 1 раз в сутки.

Коррекция дозы

Умеренные или сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, повышают концентрацию ибрутиниба (см. раздел «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания»).

При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 доза препарата Имбрувика® должна быть снижена до 140 мг один раз в день (одна капсула).

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 развития или усиления 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 1-ой степени или до исходного значения (то есть будет достигнуто разрешение), 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 описаны рекомендуемые коррекции дозы для данных проявлений токсичности:

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

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 поддерживать 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 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. Результаты исследования у пациентов с нарушением функции печени, продемонстрировали повышение концентрации ибрутиниба в крови. 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 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).

Заболевания сердца тяжелой степени

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями тяжелой степени были исключены из клинических исследований препарата Имбрувика®.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности.

Профиль безопасности основан на объединенных данных, полученных из трех клинических исследований фазы II, двух рандомизированных исследований фазы III и из пост-маркетингового опыта, с участием 555 пациентов, принимавших терапию препаратом Имбрувика®. 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, скелетно-мышечную боль, инфекции верхних дыхательных путей, геморрагию, кровоподтеки, сыпь и тошноту. Наиболее распространенные

побочные действия 3/4 степени ($\geq 5\%$) включали анемию, нейтропению, пневмонию и тромбоцитопению.

Побочные реакции у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, хроническим лимфоцитарным лейкозом или макроглобулинемией Вальденстрема, 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 наблюдения у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями.

Класс систем и органов	Частота (всех степеней)	Побочное действие
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония* Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции мочевыводящих путей Синусит* Кожные инфекции*
	Часто	Сепсис*
Опухоли доброкачественные и злокачественные (включая кисты и полипы)	Часто	Непигментное злокачественное новообразование кожи* Базально-клеточная карцинома Плоскоклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Тромбоцитопения Анемия
	Часто	Фебрильная нейтропения Лейкоцитоз Лимфоцитоз
	Нечасто	Синдром лейкостаза
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Часто	Дегидратация Гиперурикемия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение Головная боль
Нарушения со стороны глаз	Часто	Неясность зрения
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция предсердий
Сосудистые нарушения	Очень часто	Геморрагии* Кровоподтек*
	Часто	Субдуральная гематома
		Носовое кровотечение
		Петехии
	Гипертензия*	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного	Очень часто	Диарея Рвота

тракта		Стоматит* Тошнота Запор
	Часто	Сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Неизвестно	Печеночная недостаточность*. ^a
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь*
	Часто	Эритема
	Нечасто	Ангioneвротический отек Уртикария
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль*
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Очень часто	Лихорадка* Периферические отеки

* Включает условия множественности побочных реакций

^a Спонтанные отчеты из пост-маркетингового опыта

Случаи прекращения терапии и снижения дозы вследствие возникновения побочных действий

Из 555 пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика[®] для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза или макроглобулинемии Вальденстрема 4% пациентов прекратили лечение вследствие возникновения побочных действий, которые включали инфекции, субдуральную гематому, фибрилляцию предсердий. Побочные действия, приводившие к снижению дозы, были отмечены у 6% пациентов.

Пожилые пациенты

Из 555 пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика[®], 69% были 65 лет или старше. Побочные действия 3 степени и выше чаще наблюдались среди пожилых пациентов, принимавших лечение препаратом Имбрувика[®] (48% пациентов ≥ 65 лет в сравнении с 41% пациентов молодого возраста). Побочные действия 3 степени и выше, наблюдавшиеся чаще среди пожилых пациентов, включали пневмонию, фибрилляцию предсердий и инфекцию мочевыводящих путей.

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(CYP3A).

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Следует избегать совместного применения препарата Имбрувика® с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, поскольку данные вещества способны повышать концентрацию ибрутиниба.

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

В результате совместного применения с кетоконазолом (сильным ингибитором изофермента CYP3A4) у 18 здоровых добровольцев 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. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон и кобицистат). Если у пациента есть необходимость совместного применения ибрутиниба и сильного ингибитора изофермента CYP3A4, и возможная польза перевешивает вероятный риск, то следует уменьшить дозу препарата Имбрувика® до 140 мг (одна капсула) или временно приостановить лечение (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

Моделирование с использованием клинически значимых условий приема препарата натошак позволило предположить, что умеренные ингибиторы CYP3A4, дилтиазем, эритромицин и вориконазол, способны повышать AUC ибрутиниба в 5-9 раз. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, вориконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедазон). Если у пациента есть необходимость совместного применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 следует уменьшить дозу препарата Имбрувика® до 140 мг (одна капсула) на время 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 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Слабые ингибиторы CYP3A4

Моделирование с использованием клинически значимых 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, у 8 здоровых добровольцев, 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препараты, способные снижать 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, у 18 здоровых добровольцев, 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. Слабые индукторы могут применяться совместно с препаратом Имбрувика[®], тем не менее, следует тщательно наблюдать за пациентами на наличие признаков снижения эффективности.

Поскольку растворимость ибрутиниба находится в зависимости от pH, есть теоретический риск того, что лекарственные препараты, повышающие pH желудка (например, ингибиторы протонной помпы), могут снижать концентрацию ибрутиниба. Данное взаимодействие не было изучено в условиях *in vivo*.

Препараты, концентрация которых в плазме может изменяться под действием ибрутиниба

По результатам исследований *in vitro* 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.

Основываясь на данных *in vitro*, 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, сиролimus и такролимус).

На основе данных *in vitro*, 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 на субстраты CYP2B6 (такие как, эфавиренз и бупропион) и может быть снижено после совместного применения 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.

Из исследований II и III фазы препарата Имбрувика® исключались пациенты, которым требовалась терапия 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. В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.

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.

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.

Цитопении

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

Предсердная фибрилляция/трепетание

Предсердная фибрилляция и трепетание предсердий отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика®, в особенности у пациентов с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, острыми инфекциями и с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Необходимо проводить регулярное клиническое наблюдение за пациентами на предмет наличия фибрилляции предсердий. Необходимо проводить клиническую оценку состояния здоровья пациентов (в том числе ЭКГ по показаниям), у которых появляются аритмические симптомы или впервые выявленная одышка. У пациентов с уже существующей фибрилляцией предсердий, требующий терапии антикоагулянтами, должны быть рассмотрены альтернативные варианты лечения. У пациентов, у которых развивается фибрилляция предсердий на терапии с 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

В объединенных сравнительных рандомизированных исследованиях III фазы непигментные злокачественные новообразования кожи чаще наблюдались у пациентов, принимавших терапию препаратом Имбрувика® чем у пациентов, принимавших препарат сравнения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов на предмет появления непигментного злокачественного новообразования кожи.

Эффекты на интервал QT

В исследовании II фазы, оценка ЭКГ показала, что препарат Имбрувика® приводит к незначительному снижению интервала QT с коррективкой Фридеричия (в среднем 7.5 мс). Хотя механизм, лежащий в основе этого симптома и значимость для оценки безопасности не известны, рекомендуется проводить клиническую оценку перед назначением препарата Имбрувика®, у пациентов с риском дополнительного сокращения интервала QT с коррективкой Фридеричия (например, врожденный синдром укороченного интервала QT или пациентов с семейным анамнезом данного синдрома).

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата Имбрувика® с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 может привести к увеличению концентрации ибрутиниба и, следовательно, более высокому риску токсичности. И наоборот, совместное применение с индукторами CYP3A4 может привести к снижению концентрации ибрутиниба и, следовательно, риску отсутствия эффективности. В связи с чем, по возможности, следует избегать одновременного применения ибрутиниба с сильными или умеренными ингибиторами/индукторами CYP3A4 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 CYP3A4 следует проводить тщательный контроль на наличие признаков токсичности. В случае необходимости применения индукторов изофермента CYP3A4, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет отсутствия эффективности препарата Имбрувика®.

Беременность и период лактации

Женщины с детородным потенциалом

По результатам исследований у животных, 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. Исследования у животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Лактация

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

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). 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. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12.5 мг/кг/сут (1400 мг/день), максимальная переносимая доза не была достигнута. В отдельном исследовании у одного здорового пациента, который получил дозу 1 680 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

2 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», Россия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции 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