

## Форма выпуска, состав и упаковка

*Капсулы* твердые желатиновые, размер №0, корпус и крышечка белого цвета, с надписью черными чернилами "ibr 140 mg" на крышечке; содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.

---

ибрутиниб

140 мг

---

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 151.4 мг, кроскармеллоза натрия - 23 мг, натрия лаурилсульфат - 14 мг, магния стеарат - 1.6 мг.

*Состав оболочки капсул:* титана диоксид, желатин, чернила Opacode S-1-17822 и OpacodeS-1-17823.

*Состав чернил:* глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле), железа оксид черный, n-бутанол, 2-пропанол, аммония гидроксид 28%, пропиленгликоль.

90 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

120 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

## Фармакологическое действие

### *Механизм действия*

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ТКБ). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ТКБ, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ТКБ, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы антигенных рецепторов В-клеток (BCR) и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований,

включая лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз. Ключевая роль ТКБ в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии. По результатам доклинических исследований ибрутиниб ингибирует пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток *in vivo*, а также миграцию клеток и их адгезию к субстратам *in vitro*.

### *Лимфоцитоз*

В начале терапии у большинства пациентов (66%) с хроническим лимфоцитарным лейкозом, получавших препарат Имбрувика, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. на 50% и более от исходного уровня с абсолютными значениями 5000/мкл и более), часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии. Этот эффект также наблюдался у некоторых пациентов (35%) с лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших препарат Имбрувика. Наблюдаемый лимфоцитоз является отражением фармакодинамического эффекта, и его не следует расценивать как прогрессирование заболевания при отсутствии других клинических проявлений. При обоих заболеваниях лимфоцитоз обычно развивается в течение первых месяцев лечения препаратом Имбрувика и обычно разрешается с медианой 8 и 4 недели у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом соответственно (значения времени разрешения лимфоцитоза составляли от 0.1 до 104 недель).

У некоторых пациентов наблюдалось значительное увеличение количества циркулирующих лимфоцитов (т.е. свыше 400 000/мкл).

Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получавших препарат Имбрувика.

При применении препарата Имбрувика в составе химиоиммунотерапии лимфоцитоз отмечался редко (у 7% пациентов в группе, принимавшей препарат Имбрувика + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6% пациентов в группе, принимавшей плацебо + бендамустин + ритуксимаб).

## *Агрегация тромбоцитов in vitro*

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

## *Эффекты в отношении интервала QT/QT<sub>c</sub> и сердечной электрофизиологии*

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QT<sub>c</sub> оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QT<sub>c</sub> до клинически значимой величины. Наибольшее значение верхней границы двухстороннего 90% доверительного интервала для средней разницы между ибрутинибом и плацебо составило менее 10 мс. Также наблюдалось зависимое от концентрации уменьшение интервала QT<sub>c</sub> (- 5.3 мс; 90% доверительный интервал от -9.4 мс до -1.1 мс при C<sub>max</sub> 719 нг/мл после приема супратерапевтической дозы 1680 мг), которое не являлось клинически значимым.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) 1-2 ч. Абсолютная биодоступность натошак (n=8) составляла 2.9% (90% доверительный интервал для значений от 2.1% до 3.9%) и это значение удваивалось при приеме с пищей. У пациентов с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями отсутствуют

значимые отличия фармакокинетики ибрутиниба. Концентрация ибрутиниба в плазме крови пропорционально увеличивается при повышении дозы до 840 мг. Равновесное значение AUC у пациентов при дозе 560 мг составляет  $953 \pm 705$  нг×ч/мл (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение); при дозе 420 мг у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом –  $732 \pm 521$  нг×ч/мл ( $680 \pm 517$  нг×ч/мл в подгруппе с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом). Прием ибрутиниба натощак приводил к уменьшению его концентрации ( $AUC_{last}$ ) до уровня 60% от концентрации при приеме за 30 мин до еды, через 30 мин после еды или через 2 ч после завтрака с высоким содержанием жиров.

### *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.  $V_d$  составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{d,ss}/F$ ) составляет около 10 000 л.

### *Метаболизм*

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

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

### *Выведение*

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

$T_{1/2}$  ибрутиниба равен 4-6 ч.

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

#### *Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста (от 65 лет и старше).* По результатам популяционного анализа фармакокинетики у пожилых пациентов (от 67 до 81 года) ожидается увеличение концентрации ибрутиниба в плазме крови на 14%. Необходимость коррекции дозы в зависимости от возраста не подтверждена.

*Дети и подростки (от 18 лет и младше).* Исследований фармакокинетики препарата Имбрувика у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилось.

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

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

*Пациенты с нарушением функции печени.* Ибрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших препарат Имбрувика натошак в дозе 140 мг.  $AUC_{last}$  ибрутиниба увеличивалась в 2.7, 8.2 и 9.8 раза у пациентов с нарушением функции печени легкой (n=6, класс А по Чайлд-Пью), средней (n=10, класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой (n=8, класс С по Чайлд-Пью) степени соответственно. Концентрация свободной фракции ибрутиниба также повышается при увеличении степени нарушения функции печени составляет 3.0%, 3.8% и 4.8% у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно. У здоровых добровольцев свободная фракция составляет 3.3%. Концентрация несвязанного ибрутиниба ( $AUC_{unbound,last}$ ) увеличивается примерно в 4.1, 9.8 и 13 раз у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

### **Показания**

- для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой;
- для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом;
- для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема;
- для лечения взрослых пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии.

### **Режим дозирования**

Внутрь.

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

Препарат Имбрувика следует продолжать принимать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

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

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

*Пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом или пациенты с макроглобулинемией Вальденстрема*

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (в качестве монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) и макроглобулинемии Вальденстрема (в качестве монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз/сут до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Дополнительная информация о бендамустине и ритуксимабе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению.

### *Коррекция дозы*

В случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A требуется коррекция дозы, поскольку концентрация ибрутиниба может увеличиваться. Если пациенту необходимо совместное применение ибрутиниба и мощного ингибитора изофермента CYP3A (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол), и возможная польза перевешивает вероятный риск, следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг или временно приостановить лечение (на срок не более 7 дней). В случае необходимости совместного

применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изофермента СУР3А (например, вориконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил) следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента СУР3А.

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 степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто восстановление исходного значения), допускается возобновление приема препарата Имбрувика в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на 1 капсулу (на 140 мг/сут). 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. Рекомендуемые коррекции дозы для данных проявлений токсичности описаны в таблице 1.

*Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика*

Эпизод токсичности	Модификация дозы после восстановления исходного значения у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы после восстановления исходного значения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом или с макроглобулинемией Вальденстрема
Первый	Возобновить терапию в дозе 560 мг/сут	Возобновить терапию в дозе 420 мг/сут

Второй	Возобновить терапию в дозе 420 мг/сут	Возобновить терапию в дозе 280 мг/сут
Третий	Возобновить терапию в дозе 280 мг/сут	Возобновить терапию в дозе 140 мг/сут
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.

### Дети и подростки (от 18 лет и младше)

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей не оценивалась.

### Пациенты с нарушением функции почек

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

### Пациенты с нарушением функции печени

Ибрутиниб метаболизируется в печени. По данным клинического исследования, у пациентов с нарушением функции печени показано повышение концентрации ибрутиниба в крови. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 280 мг/сут (2 капсулы). Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 140 мг/сут (1 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).

### **Побочное действие**

Данные о побочных эффектах основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

*Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами ( $\geq 20\%$ ) являются: нейтропения, [анемия](#), [диарея](#), скелетно-мышечная боль, инфекции верхних дыхательных путей, кровоподтеки, сыпь, рвота и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 ( $\geq 5\%$ ) являются: нейтропения, [пневмония](#), тромбоцитопения и фебрильная нейтропения.*

Побочные эффекты, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями и побочные эффекты, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$  случаев), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных). В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.

*Таблица 2. Побочные эффекты, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями и побочные эффекты, отмеченные в пострегистрационный период*

Системно-органный класс	Частота	Побочное действие
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	<a href="#">Пневмония</a> <sup>1,2</sup> Инфекции верхних дыхательных путей <a href="#">Синусит</a> <sup>1</sup> Инфекции кожи <sup>1</sup>
	Часто	<a href="#">Сепсис</a> <sup>1,2</sup> Инфекции мочевыводящих путей
	Нечасто	Реактивация <a href="#">гепатита В</a> <sup>3</sup>
<i>Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Часто	Немеланомный <a href="#">рак кожи</a> <sup>1</sup> -Базальноклеточная карцинома -Плоскоклеточная карцинома
	Очень часто	Нейтропения Тромбоцитопения
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Фебрильная нейтропения Лейкоцитоз Лимфоцитоз
	Нечасто	Лейкостаз
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Часто	Интерстициальные заболевания легких <sup>1,2,4</sup>

<i>Со стороны метаболизма и питания</i>	Часто	Синдром лизиса опухоли <sup>4</sup> Гиперурикемия
<i>Со стороны нервной системы</i>	Очень часто	<a href="#">Головная боль</a>
	Часто	Головокружение
<i>Со стороны органа зрения</i>	Часто	Нечеткость изображения
<i>Со стороны сердца</i>	Часто	Фибрилляция предсердий Желудочковая тахикардия <sup>1,5</sup>
	Очень часто	Кровотечения <sup>1,2</sup> Кровоподтеки <sup>1,2</sup>
<i>Со стороны сосудов</i>	Часто	Субдуральная гематома <sup>2</sup> <a href="#">Носовое кровотечение</a> Петехии Артериальная гипертензия <sup>1</sup>
	Очень часто	<a href="#">Диарея</a> Рвота <a href="#">Стоматит</a> <sup>1</sup> Тошнота <a href="#">Запор</a>
<i>Со стороны ЖКТ</i>	Часто	Сухость во рту
	Частота неизвестна	Печеночная недостаточность <sup>1,4</sup>
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		

	Очень часто	Сыпь <sup>1</sup>
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Часто	<a href="#">Крапивница</a> <sup>4</sup> Эритема <sup>4</sup> Онихоклазия <sup>4</sup>
	Нечасто	<a href="#">Ангионевротический отек</a> <sup>4</sup>
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона <sup>4</sup>
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль <sup>1</sup>
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</i>	Очень часто	Лихорадка Периферические отеки

<sup>1</sup> Включает несколько терминов нежелательных реакций.

<sup>2</sup> Включает смертельные исходы.

<sup>3</sup> Выбран термин низкого уровня.

<sup>4</sup> Спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода.

<sup>5</sup> Частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии.

### *Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения побочных эффектов*

Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 5% прекращали терапию вследствие возникновения побочных эффектов. Такие побочные эффекты включали [пневмонию](#), фибрилляцию предсердий и кровотечения.

Побочные действия, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 5% пациентов.

### *Пожилые пациенты*

Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, 62% были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония степени 3 и выше (13% пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 7% более молодых пациентов).

### **Противопоказания к применению**

- повышенная чувствительность (например, с анафилактическими и анафилактоидными реакциями) к ибрутинибу или вспомогательным компонентам препарата;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелые нарушения функции печени (класс C по Чайлд-Пью);
- пациенты, находящиеся на диализе;
- совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампицином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*));
- совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина K, рыбьим жиром и препаратами витамина E;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены).

*С осторожностью* следует применять препарат у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина K, совместный прием с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов.

Препарат Имбрувика следует применять с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента СYP3A.

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

### *Беременность*

К настоящему моменту нет контролируемых исследований препарата Имбрувика у беременных женщин. По результатам исследований у животных препарат Имбрувика способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин.

Препарат Имбрувика не следует применять во время беременности. Способные к деторождению женщины должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Имбрувика. Женщинам, использующим гормональный метод контрацепции, необходимо начать дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика, а также в течение 1 месяца после окончания терапии. Если данный препарат применяется во время беременности, или у пациентки наступила беременность во время терапии, ее необходимо предупредить о возможном вреде для плода. Период времени после завершения терапии препаратом Имбрувика, после прохождения которого женщина может забеременеть без какого-либо вреда для плода, в настоящее время неизвестен.

Мужчинам необходимо избегать зачатия ребенка во время терапии препаратом Имбрувика и в течение 3 месяцев после ее завершения.

Эффекты ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучались у беременных крыс, получавших данный препарат перорально в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/сут. Применение ибрутиниба в дозе 80 мг/кг/сут (примерно в 14 раз выше AUC ибрутиниба и в 9.5 раз выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с соответствующими значениями у пациентов, получающих препарат в дозе 560 мг/сут) сопровождалось увеличением числа пост-имплантационных потерь плода и увеличением количества патологий развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). Ибрутиниб в дозе от 40 мг/кг/сут и выше (примерно в  $\geq 5.6$  раз выше AUC

ибрутиниба и примерно в 4 раза выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с пациентами, получающими лечение в дозе 560 мг/сут) вызывал снижение массы плода.

Ибрутиниб также применялся перорально у беременных кроликов в течение периода органогенеза в дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сут. При применении в дозах 15 мг/кг/сут и выше ибрутиниб вызывал пороки развития скелета (сращение сегментов грудины), а при применении в дозе 45 мг/кг/сут ибрутиниб увеличивал частоту возникновения пост-имплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сут (при этом концентрация ибрутиниба в крови примерно в 2 раза выше таковой у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны, принимающих ибрутиниб в дозе 560 мг/сут, и примерно в 2.8 раз выше концентрации ибрутиниба в крови у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом или с макроглобулинемией Вальденстрема, принимающих ибрутиниб в дозе 420 мг/сут).

#### *Период грудного вскармливания*

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

#### **Применение при нарушениях функции печени**

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по Чайлд-Пью) необходимо начинать терапию с дозы 280 мг и 140 мг соответственно. Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет появления признаков токсичности, и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы.

Противопоказано применение препарата при тяжелых нарушениях функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

#### **Применение при нарушениях функции почек**

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (КК более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Противопоказано применение препарата при тяжелых нарушениях функции почек, у пациентов, находящихся на диализе.

### **Применение у детей**

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей не оценивалась. Применение препарата противопоказано в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

### **Применение у пожилых пациентов**

Необходимость коррекции дозы в зависимости от возраста не подтверждена.

### **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 из них являлись фатальными), 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.

В исследовании функции тромбоцитов *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов. При применении препарата Имбрувика у пациентов, которым требуется назначение других антикоагулянтов или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов, может увеличиваться риск возникновения кровотечений.

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

В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.

### *Лейкостаз*

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечены единичные случаи лейкостаза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов (>400 000/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](#), бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и реактивации гепатита В неизвестного происхождения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления признаков и симптомов инфекций (лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания, рвота и [желтуха](#)), а также проводить надлежащую терапию по показаниям.

### *Цитопении*

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

## *Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)*

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

## *Сердечные аритмии*

Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. Необходимо проводить периодическое наблюдение за пациентами на предмет наличия сердечных аритмий. Необходимо проводить оценку состояния здоровья пациентов (в т.ч. ЭКГ по показаниям), у которых появляются аритмические симптомы (например, ощущение сердцебиения, предобморочное головокружение, обмороки, дискомфорт в области груди или впервые появившаяся одышка). В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы.

## *Эффекты в отношении интервала QT*

В ходе клинических исследований препарат Имбрувика вызывал незначительное укорочение интервала QT<sub>c</sub>F (в среднем на 7.5 мсек). Механизм, лежащий в основе этого явления, и его значимость для безопасности препарата неизвестны. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QT<sub>c</sub> (например, врожденный синдром укороченного интервала QT или наличие в семейном анамнезе этого синдрома) необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов.

### *Синдром лизиса опухоли*

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

### *Немеланомные злокачественные новообразования кожи*

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

### *Влияние на способность к управлению транспортными средствами и 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.

### *Инструкция по утилизации*

Неиспользованный препарат необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов.

### **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), максимальная переносимая доза не была достигнута. Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии.

### **Лекарственное взаимодействие**

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A4.

*Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме*

Следует избегать совместного применения препарата Имбрувика и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4, поскольку данные лекарственные препараты способны повышать концентрацию ибрутиниба.

*Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4*

В результате совместного применения кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) с ибрутинибом у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение концентрации ибрутиниба ( $C_{max}$  и  $AUC_{0-last}$ ) в 29 и 24 раза соответственно. В исследовании взаимодействия между лекарственными препаратами у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с вориконазолом увеличивало  $C_{max}$  и  $AUC$  ибрутиниба в 6.7 и 5.7 раза соответственно. В клинических исследованиях максимальная наблюдавшаяся концентрация ибрутиниба ( $AUC$ ) у 37 пациентов, получавших легкие и/или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, была максимум в 2 раза выше соответствующей концентрации у 76 больных, которые не получали сопутствующую терапию ингибиторами изофермента CYP3A4. По результатам рассмотрения данных по клинической безопасности у 66 пациентов, получавших умеренные ( $n=47$ ) или мощные ( $n=19$ ) ингибиторы изофермента CYP3A4 не было выявлено значимого увеличения токсичности. Вориконазол и позаконазол могут применяться совместно с препаратом Имбрувика при соблюдении рекомендаций по дозированию, указанных в таблице 3. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба со всеми остальными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон и кобицистат), а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим прием мощного ингибитора изофермента

CYP3A4, то необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице 3.

#### *Умеренные и слабые ингибиторы изофермента CYP3A4*

У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с ингибитором изофермента CYP3A4 эритромицином увеличивало  $C_{max}$  и AUC ибрутиниба в 3.4 и 3.0 раза соответственно. Если показан прием умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 (например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедазон) следует уменьшить дозу препарата Имбрувика, согласно рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице 3.

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

*Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы*

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

изофермента  
СУРЗА4

---

Вориконазол  
Позаконазол в  
дозе не более 200 мг суспензии 2  
раза/сут 140 мг 1 раз/сут.

---

Другие мощные  
ингибиторы  
изофермента  
СУРЗА4  
Позаконазол в  
более высоких  
дозах\*\*

Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СУРЗА4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Имбрувика. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента СУРЗА4, то необходимо уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг 1 раз/сут на всем протяжении приема ингибитора изофермента СУРЗА4.

---

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

\*\* Позаконазол в дозе 200 мг внутрь в виде суспензии 3 раза/сут или 400 мг внутрь в виде суспензии 2 раза/сут; 300 мг в виде в/в инъекций 1 раз/сут; 300 мг внутрь в виде таблеток пролонгированного действия 1 раз/сут.

---

После отмены ингибитора изофермента СУРЗА4 терапию препаратом Имбрувика продолжают в первоначальной дозе.

*Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме*

В результате совместного применения препарата Имбрувика с мощными индукторами изофермента CYP3A4 наблюдается снижение концентрации ибрутиниба в плазме примерно на 90%.

Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)). Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

*Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутиниба*

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб является слабым обратимым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5, и не показывает зависимость от времени ингибирования CYP450. Дигидродиольный метаболит ибрутиниба является слабым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6. Как ибрутиниб, так и его дигидродиольный метаболит в условиях *in vitro* обладали не более чем слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов CYP450. Таким образом, клинически значимое взаимодействие препарата Имбрувика с другими лекарственными препаратами, в метаболизме которых могут участвовать изоферменты CYP450, маловероятно.

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб не является субстратом P-гликопротеина или других основных транспортеров, за исключением OCT2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами P-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами P-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы P-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в ЖКТ, субстраты P-

гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 ч до или после приема препарата Имбрувика. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатин).

### **Условия и сроки хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности - 3 года. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.