

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

БРУКИНЗА, 80 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: занубрутиниб.

Каждая капсула содержит 80 мг занубрутиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка от белого до почти белого цвета. На крышечке имеется надпись черными чернилами «ZANU 80». Содержимое капсулы – порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) у взрослых пациентов, которые ранее получали, по крайней мере, одну предшествующую терапию.
- Монотерапия хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) / лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) у взрослых пациентов.
- Монотерапия макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) у взрослых пациентов, получивших, как минимум, один режим химиотерапии, или в первой линии терапии у тех пациентов, для которых нет подходящих стандартных схем химиоиммунотерапии.
- Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) у взрослых пациентов, получивших, как минимум, один режим терапии на основе анти-CD20 препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом БРУКИНЗА следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Режим дозирования***Взрослые***

Мантийноклеточная лимфома: 160 мг (2 капсулы) два раза в сутки или 320 мг (4 капсулы) один раз в день. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Монотерапия хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) / лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) у взрослых пациентов: 160 мг (2 капсулы) два раза в сутки или 320 мг (4 капсулы) один

раз в день. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Монотерапия макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) у взрослых пациентов, получивших, как минимум, один режим химиотерапии, или в первой линии терапии у тех пациентов, для которых нет подходящих стандартных схем химиоиммунотерапии: 160 мг (2 капсулы) два раза в сутки или 320 мг (4 капсулы) один раз в день. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Лимфома маргинальной зоны: 160 мг (2 капсулы) два раза в сутки или 320 мг (4 капсулы) один раз в день. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Пропуск приема дозы препарата

При пропуске дозы пациенту следует принять пропущенную дозу препарата БРУКИНЗА сразу после того, как вспомнит об этом, следующую дозу следует принять в обычное время. Если приближается время приема следующей дозы, пропущенную дозу не следует принимать, а следующая доза должна быть принята в обычное время.

Коррекция дозы

Коррекция дозы при лекарственном взаимодействии

Рекомендуемая коррекция доз препарата БРУКИНЗА при взаимодействии с другими лекарственными препаратами представлена в Таблице 1 (также см. раздел 4.5).

Таблица 1: Коррекция доз при применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A

СУРЗА	Одновременный прием лекарственного препарата	Рекомендуемая доза
Ингибитор	Сильный ингибитор СУРЗА (например, позаконазол, вориконазол, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, лопинавир, ритонавир, теллапревир)	80 мг один раз в день Прерывание дозы в соответствии с рекомендациями при возникновении нежелательных реакций (см. пункт «Коррекция дозы при возникновении нежелательных реакций»).
	Умеренный ингибитор СУРЗА (например, эритромицин, ципрофлоксацин, дилтиазем, дронедазон, флуконазол, верапамил, апрепитант, иматиниб, грейпфрутовый сок, севи́льские апельсины)	80 мг два раза в день Коррекция дозы в соответствии с рекомендациями при возникновении нежелательных реакций (см. пункт «Коррекция дозы при возникновении нежелательных реакций»).
Индуктор	Сильный индуктор СУРЗА (например, карбамазепин, фенитоин, рифампин, зверобой) и умеренный индуктор СУРЗА (например, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин)	Необходимо избегать одновременного применения сильных индукторов СУРЗА. Необходимо избегать одновременного применения умеренных индукторов.

После прекращения приема ингибитора изофермента СУРЗА следует возобновить предыдущую дозу препарата БРУКИНЗА (см. подраздел «Режим дозирования» выше и раздел 4.5).

Коррекция дозы при возникновении нежелательных реакций

Рекомендуемая коррекция доз препарата БРУКИНЗА при возникновении нежелательных реакций степени 3 и выше представлена в Таблице 2:

Таблица 2: Рекомендуемая коррекция доз препарата БРУКИНЗА при возникновении нежелательных реакций

Событие	Возникновение нежелательной реакции	Коррекция дозы (Начальная доза: 160 мг два раза в день или 320 мг один раз в день)
Негематологическая токсичность ≥ 3 степени Фебрильная нейтропения ≥ 3 степени. Тромбоцитопения 3 степени со значительным кровотечением. Нейтропения 4 степени (продолжительностью более 10 дней подряд) Тромбоцитопения 4 степени (продолжительностью более 10 дней подряд)	Первый раз	Прервать прием занубрутиниба. Как только токсичность снизится до ≤ 1 степени или до исходного уровня: возобновить прием 160 мг два раза в день или 320 мг один раз в день.
	Второй раз	Прервать прием занубрутиниба. Как только токсичность снизится до ≤ 1 степени или до исходного уровня: возобновить прием 160 мг один раз в день или 80 мг два раза в день.
	Третий раз	Прервать прием занубрутиниба. Как только токсичность снизится до ≤ 1 степени или до исходного уровня: возобновить прием 80 мг один раз в день.
	Четвертый раз	Прекратить прием занубрутиниба.

Бессимптомный лимфоцитоз не следует рассматривать как нежелательную реакцию, этим пациентам следует продолжать прием препарата БРУКИНЗА.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы препарата БРУКИНЗА у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести ($\text{КК} \geq 30$ мл/мин по Кокрофту-Голту) не требуется (см. раздел 5.2). Следует мониторировать возникновение нежелательных реакций на фоне приема препарата

БРУКИНЗА у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин по Кокрофту-Голту) или у пациентов, нуждающихся в диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата БРУКИНЗА для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью составляет 80 мг перорально два раза в день. Безопасность препарата БРУКИНЗА у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не оценивалась. Рекомендуется мониторировать нежелательные реакции на фоне приема препарата БРУКИНЗА у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата БРУКИНЗА при применении у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Капсулы препарата БРУКИНЗА следует проглатывать целиком, запивая водой, не вскрывать, не ломать и не разжевывать капсулы. Препарат БРУКИНЗА можно принимать с пищей или без нее.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к занубрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Беременность и период грудного вскармливания, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести, а также пациенты, которым требуется проведение диализа.

Особые указания

Геморрагические явления

У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших препарат БРУКИНЗА, наблюдались серьезные геморрагические явления со смертельным исходом. Сообщалось о кровотечениях 3-й степени и выше, включая внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения, гематурию и гемоторакс. Кровотечения любой степени тяжести, включая пурпуру и петехии, наблюдались у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Механизм возникновения кровотечений до конца не изучен. Препарат БРУКИНЗА может увеличить риск кровотечения у пациентов, получающих антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию, поэтому пациенты должны находиться под наблюдением на предмет признаков кровотечения. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска приостановки приема препарата БРУКИНЗА в течение 3-7 дней до и после операции в зависимости от типа операции и риска кровотечения.

Инфекции

У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших препарат БРУКИНЗА, наблюдались летальные и нелетальные инфекции (включая бактериальные, вирусные или грибковые инфекции или сепсис) и оппортунистические инфекции (например, герпесвирусные, криптококковые, аспергиллезные и пневмоцистные

инфекции). У этих пациентов имели место инфекции 3-й степени или выше. Наиболее распространенной инфекцией 3-й степени или выше была пневмония. Имели место инфекции, вызванные реактивацией вируса гепатита В (HBV).

Следует рассмотреть возможность проведения профилактики в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам, которые подвергаются повышенному риску заражения. Следует наблюдать за пациентами на предмет признаков и симптомов инфекции и проводить соответствующее лечение.

Цитопения

Цитопении 3 или 4 степени, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию, на основании лабораторных исследований, были зарегистрированы у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших препарат БРУКИНЗА. Следует контролировать общий анализ крови во время лечения.

Вторые первичные злокачественные новообразования

Вторые первичные злокачественные новообразования, включая некожную карциному, наблюдались у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших препарат БРУКИНЗА. Наиболее частым вторым первичным злокачественным новообразованием был рак кожи (базально-клеточная карцинома и плоскоклеточный рак кожи). Следует рекомендовать пациентам использовать средства защиты от солнца.

Сердечные аритмии

Фибрилляция и трепетание предсердий наблюдались у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших препарат БРУКИНЗА, особенно у пациентов с сердечными факторами риска, артериальной гипертензией и острыми инфекциями. Необходимо отслеживать признаки и симптомы фибрилляции предсердий и трепетания предсердий и проводить соответствующее лечение.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Действующие вещества, способные повысить концентрацию занубрутиниба в плазме

Ингибиторы изофермента CYP3A

Одновременное применение нескольких доз итраконазола у здоровых добровольцев (сильного ингибитора CYP3A) увеличивало максимальную концентрацию ($C_{\max}$) занубрутиниба в 2,6 раза, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) – в 3,8 раза. Одновременное применение нескольких доз сильных ингибиторов CYP3A вориконазола и кларитромицина (у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями) приводило к увеличению экспозиции занубрутиниба в 3,30 раза и в 1,92 раза по нормализованной по дозе AUC₀₋₂₄ и в 3,29 раза и в 2,01 раза по нормализованной по дозе $C_{\max}$.

Одновременное применение нескольких доз умеренных ингибиторов CYP3A флуконазола и дилтиазема (у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями) приводило к увеличению экспозиции занубрутиниба в 1,88 раза и в 1,62 раза по нормализованной по дозе AUC₀₋₂₄ и в 1,81 раза и в 1,62 раза по нормализованной по дозе $C_{\max}$.

Одновременное применение занубрутиниба и лекарственных средств, которые сильно или умеренно ингибируют CYP3A, может увеличить воздействие занубрутиниба.

Действующие вещества, способные снизить концентрацию занубрутиниба в плазме

Индукторы изофермента CYP3A

Одновременный прием нескольких доз рифампицина (сильный индуктор изофермента CYP3A) снижал $C_{\max}$ занубрутиниба на 92% и AUC на 93%. Одновременное применение нескольких доз рифабутинина (умеренного индуктора CYP3A) снижало $C_{\max}$ занубрутиниба на 48% и AUC на 44%.

Результаты физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (РВРК) показывают, что одновременное применение умеренных индукторов CYP3A (таких как эфавиренз) может снизить $C_{\max}$ и AUC занубрутиниба примерно в 2-3 раза.

Одновременное применение занубрутиниба и сильных или умеренных индукторов CYP3A может снижать концентрацию занубрутиниба в плазме крови.

Препараты, снижающие кислотность желудочного сока

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике занубрутиниба при одновременном применении с препаратами, снижающими кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов).

Действующие вещества, на концентрацию которых в плазме может повлиять препарат БРУКИНЗА

Субстраты изофермента CYP3A

Одновременный прием нескольких доз занубрутиниба снижает $C_{\max}$ мидазолама (субстрата изофермента CYP3A) на 30% и AUC на 47%.

Субстраты изофермента CYP2C19

Одновременный прием нескольких доз занубрутиниба снижает $C_{\max}$ омепразола (субстрат изофермента CYP2C19) на 20% и AUC на 36%.

Другие субстраты изофермента CYP

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и расчетной фармакокинетики росиглитазона (субстрат изофермента CYP2C8) при одновременном применении с занубрутинибом.

Транспортные системы

Одновременное применение нескольких доз занубрутиниба увеличивало $C_{\max}$ дигоксина (субстрат P-gp) на 34% и AUC на 11%. При одновременном применении с занубрутинибом клинически значимых различий в фармакокинетике розувастатина (субстрата BCRP) не наблюдалось.

Исследования in vitro

Изоферменты CYP

Занубрутиниб является индуктором изофермента CYP2B6. Основываясь на данных *in vitro* и результатах РВРК моделирования, не ожидается взаимодействия с субстратами CYP2B6 при клинически значимых концентрациях.

Транспортные системы

Занубрутиниб, вероятно, является субстратом P-gp.

Занубрутиниб не является субстратом или ингибитором OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 или OATP1B3.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины

Препарат БРУКИНЗА может причинить вред плоду при приеме во время беременности (см. ниже подраздел «Беременность»). Пациенткам в репродуктивном возрасте рекомендуется использовать эффективную контрацепцию во время лечения препаратом БРУКИНЗА и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы препарата БРУКИНЗА. Если данный препарат используется во время беременности или если пациентка забеременеет во время приема данного препарата, пациентку следует проинформировать о потенциальной опасности для плода.

Мужчины

Мужчинам рекомендуется избегать отцовства во время приема препарата БРУКИНЗА и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы препарата БРУКИНЗА.

Беременность

По данным исследований на животных, занубрутиниб может нанести вред плоду при приеме во время беременности. Нет доступных данных об использовании препарата БРУКИНЗА у беременных женщин для оценки связанного с лекарственным препаратом риска серьезных врожденных дефектов, выкидыша или неблагоприятных исходов для матери или плода. В исследованиях репродукции животных пероральное введение занубрутиниба беременным крысам, при экспозиции, в 5 раз превышающей те, о которых сообщалось у пациентов при рекомендованной дозе 160 мг два раза в день, в период органогенеза было связано с пороком развития сердца плода. Рекомендуется избегать беременности при приеме препарата БРУКИНЗА. Если препарат применяется во время беременности, или, если пациентка забеременеет во время приема препарата БРУКИНЗА, пациентку следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. Предполагаемый фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидыша для указанной группы неизвестен.

Лактация

Нет данных о присутствии занубрутиниба или его метаболитов в материнском молоке, о воздействии на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или о влиянии на лактацию. В связи с возможностью возникновения серьезных нежелательных реакций на фоне приема препарата БРУКИНЗА у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, кормящим женщинам рекомендуется не кормить грудью во время лечения препаратом БРУКИНЗА и в течение как минимум двух недель после последней дозы.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата БРУКИНЗА на фертильность у людей.

Комбинированное исследование фертильности самцов и самок и раннего эмбрионального развития было проведено на крысах при пероральных дозах занубрутиниба от 30 до 300 мг/кг/день. Не было отмечено никакого влияния на фертильность самцов или самок, но при самой высокой вводимой дозе отмечались морфологические аномалии в сперме и увеличение постимплантационных потерь. Высокая доза 300 мг/кг/день примерно в 10 раз больше рекомендуемой для человека дозы, исходя из площади поверхности тела.

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

Специальных исследований для оценки влияния лечения занубрутинибом на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось.

У некоторых пациентов, принимающих занубрутиниб, отмечались повышенная утомляемость, головокружение и астения, которые следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности монотерапии препаратом БРУКИНЗА основан на объединенных данных 1550 пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, получавших монотерапию занубрутинибом в 10 клинических исследованиях, включая одно клиническое исследование фазы 1 (BGB-3111-1002), одно клиническое исследование фазы 1/2 (BGB-3111-AU-003), четыре исследования фазы 2 (BGB-3111-205, BGB-3111-206 и BGB-3111-210, BGB-3111-214), три клинических исследования фазы 3 (BGB-3111-302, BGB-3111-304, BGB-3111-305) и долгосрочное дополнительное исследование (BGB-3111-LTE1). В долгосрочное дополнительное исследование входят пациенты, переходящие из исследований BGB-3111-AU-003, BGB-3111-205, BGB-3111-206, BGB-3111-210 и BGB-3111-1002. Данные пациентов, включенных в BGB-3111-LTE1, объединяются с данными из соответствующих исходных исследований. Среди 1550 пациентов, получавших занубрутиниб, медиана длительности лечения составила 28,58 месяцев. 81% пациентов получали занубрутиниб в течение, как минимум, 1 года, 63,2% – в течение, как минимум, 2 лет и 31,2% – в течение, как минимум, 3 лет.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в 10 объединенных исследованиях монотерапии ($\geq 20\%$) были нейтропения¹, тромбоцитопения¹, инфекция верхних дыхательных путей², кровоподтеки², кровотечение/гематома², скелетно-мышечная боль², сыпь², анемия¹ и пневмония². Наиболее распространенными нежелательными реакциями 3 степени и выше ($\geq 5\%$) были нейтропения¹, пневмония², тромбоцитопения¹ и гипертония².

Прекращение приема и снижение дозы

Из 1550 пациентов, получавших монотерапию занубрутинибом, 59 (3,8%) пациентов прекратили лечение из-за нежелательных реакций. Наиболее частой нежелательной реакцией, приведшей к прекращению лечения, была пневмония² (1,9%). Нежелательные реакции, приведшие к снижению дозы и прекращению приема препарата, наблюдались у 4,3% и 19,3% пациентов соответственно.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с применением монотерапии занубрутинибом в 10 клинических исследованиях.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты.

Таблица 3. Нежелательные реакции у пациентов, получавших монотерапию препаратом БРУКИНЗА

Класс системы органов согласно Медицинскому словарю нормативной деятельности	Групповые термины/ Предпочтительные термины	Занубрутиниб N=1550	
		Все степени* (%)	Степень ≥ 3 (%)
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей ²	Очень часто (34,3)	2,1
	Пневмония ^{2,3}	Очень часто (21,5)	11,8
	Пневмония	Очень часто (13,5)	7,9
	Инфекция нижних дыхательных путей	Часто (5,4)	0,7
	Инфекция мочевыводящих путей ²	Очень часто (13,1)	2,2
	Бронхит	Часто (3,9)	0,7
	Реактивация гепатита В	Нечасто (0,9)	0,5
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ²	Очень часто (29,5)	20
	Тромбоцитопения ²	Очень часто (17,1)	6,2
	Анемия ²	Очень часто (15,2)	5,7
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение ²	Очень часто (11,4)	0,4
Нарушения со стороны сосудов	Кровоподтек ²	Очень часто (31,6)	0,5
	Ушиб	Очень часто (19,4)	0
	Петехии	Часто (6,6)	0,1
	Пурпура	Часто (5,4)	0,2
	Экхимозы	Часто (2,6)	0,1
	Кровоизлияние/гематома ^{2,3}	Очень часто (29)	3,4
	Гематурия	Очень часто (10,3)	0,8
	Носовое кровотечение	Часто (7,8)	0,1
	Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто (0,3)	0,2
	Гипертония	Очень часто (15,2)	7,5
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Очень часто (19,9)	1,7
	Запор	Очень часто (13,1)	0,3
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ²	Очень часто (24,8)	0,6
	Зуд	Часто (7,7)	0,2

Класс системы органов согласно Медицинскому словарю нормативной деятельности	Групповые термины/ Предпочтительные термины	Занубрутиниб N=1550	
		Все степени* (%)	Степень ≥3 (%)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Скелетно-мышечная боль ²	Очень часто (25,9)	1,7
	Артралгия	Очень часто (14,6)	0,7
	Боль в спине	Очень часто (11,2)	0,7
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость ²	Очень часто (17,3)	1,3
	Усталость	Очень часто (12,8)	0,9
	Астения	Часто (3,8)	0,3
	Периферические отеки	Часто (8,5)	0,3
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель ²	Очень часто (19,7)	0,1
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение количества нейтрофилов ¹	Очень часто (50,8)	21,4
	Снижение количества тромбоцитов ¹	Очень часто (37,8)	7,7
	Снижение гемоглобина ¹	Очень часто (24,6)	4,1

* Нежелательные явления классифицировались по шкале общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (версия 5.0 в исследовании LTE1 и версия 4.03 во всех других исследованиях), за исключением гематологической токсичности в исследованиях BGB-3111-304 и -305, где использовалась шкала оценки Международной рабочей группы по Хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ) 2008 г.

¹ На основе лабораторных измерений.

² Включает несколько терминов нежелательных реакций.

³ Включает явления с летальным исходом.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст

Из 1550 пациентов, получавших монотерапию препаратом БРУКИНЗА, 61,3% были в возрасте 65 лет и старше. Частота нежелательных явлений 3-й степени или выше была несколько выше среди пожилых пациентов, получавших занубрутиниб (69,6% пациентов в возрасте ≥ 65 лет против 62,7% пациентов в возрасте < 65 лет). Не наблюдалось клинически значимых различий в безопасности между пациентами старше 65 лет и младше.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки препарата БРУКИНЗА не установлены.

Лечение

Специфическое лечение отсутствует. В случае передозировки препарата пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных признаков и симптомов нежелательных реакций и, при необходимости, получать симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EL03.

Механизм действия

Занубрутиниб – это селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ). ТКБ представляет собой сигнальную молекулу рецептора антигена В-клетки и цитокиновых рецепторных путей. В В-клетках передача сигналов ТКБ приводит к активации путей, необходимых для пролиферации, доставки, хемотаксиса и адгезии В-клеток.

Занубрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком в активном центре ТКБ, что приводит к необратимому ингибированию активности ТКБ. В доклинических исследованиях занубрутиниб подавлял пролиферацию злокачественных В-клеток и уменьшал рост опухолей.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, при терапии в дозе 320 мг в сутки, медиана устойчивого связывания ТКБ в мононуклеарных клетках периферической крови на уровне 100% поддерживалась в течение 24 часов. Средняя постоянная степень занятости ТКБ в лимфатических узлах составляла от 94% до 100% после приема утвержденной рекомендованной дозы.

Кардиоэлектрофизиология

При применении утвержденных рекомендуемых доз (160 мг два раза в день или 320 мг один раз в день) не было клинически значимых влияний на интервал QTc. Влияние занубрутиниба на интервал QTc в сверхтерапевтической концентрации не оценивалось.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) занубрутиниба составляет 2 часа.

Влияние пищи на занубрутиниб

У здоровых участников после приема пищи с высоким содержанием жиров (приблизительно 1000 калорий, из которых 50% общей калорийности составляют жиры) никаких клинически значимых различий в AUC или C_{max} занубрутиниба не наблюдалось.

Распределение

Связывание занубрутиниба с белками плазмы составляет приблизительно 94%. Соотношение концентрации в крови и плазме составляет 0,7–0,8. Средний геометрический (%CV) равновесный наблюдаемый объем распределения (V_z/F) занубрутиниба составляет 522 (71%) л.

Биотрансформация

Занубрутиниб в основном метаболизируется изоферментом CYP3A.

Взаимодействие с транспортными белками

Занубрутиниб, является субстратом Р-гликопротеина. Занубрутиниб не является субстратом или ингибитором транспортных белков почечного захвата OAT1, OAT3, OAT2, или транспортных белков печеночного захвата OATP1B1 или OATP1B3.

Элиминация

При однократном приеме внутрь занубрутиниба в дозе 160 или 320 мг, медиана периода полувыведения ($t_{1/2}$) занубрутиниба составляет примерно от 2 до 4 часов. Среднее геометрическое значение (%CV) кажущегося перорального клиренса (CL/E) занубрутиниба составляет 128 (61%) л/ч. При однократном приеме здоровыми добровольцами 320 мг радиоактивно меченного занубрутиниба, примерно 87% дозы выводилось через кишечник (38% в неизмененном виде) и 8% через почки (менее 1% в неизмененном виде).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике занубрутиниба при легкой или средней степени почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин по Кокрофту-Голту). Имеются ограниченные данные фармакокинетики препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин по Кокрофту-Голту) или у пациентов, нуждающихся в диализе.

Печеночная недостаточность

В исследовании, посвященном изучению фармакокинетики занубрутиниба при нарушении функции печени, общая AUC занубрутиниба увеличилась на 11% у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью), на 21% у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и на 60% у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью), по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Несвязанная AUC занубрутиниба увеличилась на 23% у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью), на 43% у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и на 194% у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Возраст, пол, раса, масса тела

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике занубрутиниба в зависимости от возраста (от 19 до 90 лет), пола, расы (азиаты, европеоиды и другие), массы тела (от 36 до 140 кг).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав твердой желатиновой капсулы (корпус и крышечка)

Желатин

Диоксид титана

Чернила для нанесения надписи на крышечку капсулы

Шеллак глазулевидный

Краситель железа оксид черный

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

При фасовке на ООО Каталент СиТиЭс, США

По 120 капсул в банке белого цвета из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия в виде фольги с печатью и укупоренной полипропиленовой крышкой с системой защиты от детей в виде механизма «нажать-повернуть».

При фасовке и/или упаковке на АндерсонБрекон Инк., США

По 120 капсул в банке белого цвета из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия в виде фольги с печатью и укупоренной полипропиленовой крышкой с системой защиты от детей в виде механизма «нажать-повернуть».

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия в виде прозрачного стикера на верхнем клапане пачки картонной.

При упаковке на ООО «Нанолек», Россия

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия в виде прозрачных стикеров на верхнем и нижнем клапане пачки картонной.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

БиУан Медисинз Фармасьютикалз ГмбХ

Эшенграбен 27, 4051, Базель

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)

Адрес: 123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская, д. 10, помещ. 1/16

Тел.: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(012525)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата БРУКИНЗА доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).