

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ибрутиниб-Промомед, 140 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибрутиниб.

Каждая капсула содержит 140 мг ибрутиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус белого цвета, крышка белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами.

Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул от белого до почти белого цвета.

Допускается наличие комочков и агломератов, легко распадающихся при надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в виде цилиндра.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ибрутиниб-Промомед показан к применению у взрослых при следующих заболеваниях:

- рецидивирующая или рефрактерная мантийноклеточная лимфома;
- хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов;
- макроглобулинемия Вальденстрема;
- лимфома маргинальной зоны для лечения пациентов, которым требуется системная терапия и которые получили по крайней мере один курс анти-CD20-направленной терапии;
- хроническая реакция «трансплантат против хозяина» для пациентов, которые получили по крайней мере один курс системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рецидивирующая или рефрактерная мантийноклеточная лимфома или лимфома маргинальной зоны для лечения пациентов, которым требуется системная терапия

Рекомендуемая доза препарата Ибрутиниб-Промомед 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 в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. При мантийноклеточной лимфоме препарат Ибрутиниб-Промомед можно назначать в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомой, или в режиме монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой. Дополнительная информация о бендамустине и ритуксимабе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению.

Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов или макроглобулинемия Вальденстрема

Рекомендуемая доза препарата Ибрутиниб-Промомед для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки. При хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов (в качестве монотерапии или в комбинации с анти-CD20-направленной терапией (с ритуксимабом или с обинутузумабом) или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) препарат Ибрутиниб-Промомед можно назначать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. В комбинации с венетоклаксом препарат Ибрутиниб-Промомед следует назначать в качестве монотерапии в течение 3 циклов (1 цикл составляет 28 дней), с последующими 12 циклами терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед совместно с венетоклаксом.

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

При применении в комбинации с анти-CD20-направленной терапией рекомендуется принимать препарат Ибрутиниб-Промомед до анти-CD20-направленной терапии в случае их применения в один и тот же день.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая доза препарата Ибрутиниб-Промомед для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания, рецидива основной злокачественной опухоли или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Когда пациенту более не требуется терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина», прием препарата Ибрутиниб-Промомед должен быть прекращен с учетом клинической оценки состояния пациента.

Коррекция дозы

В случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента СYP3A требуется коррекция дозы, поскольку может увеличиваться экспозиция ибрутиниба (см. раздел 4.5).

В случае развития или усиления явлений токсичности, связанных с сердечной недостаточностью 2 степени или сердечной аритмии 3 степени, негематологической токсичности 3 степени и выше, нейтропении 3 степени и выше, с инфекцией или лихорадкой или гематологической токсичности 4 степени, терапию препаратом Ибрутиниб-Промомед следует приостановить.

После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто разрешение), следует возобновить терапию препаратом Ибрутиниб-Промомед в рекомендованной дозе как указано в таблице ниже. Рекомендуемые коррекции дозы для данных проявлений токсичности, не связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Ибрутиниб-Промомед (явления токсичности, не связанные с сердечной недостаточностью).

Явления токсичности	Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы после разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Негематологическая токсичность 3 или 4 степени Нейтропения 3 степени и выше с инфекцией или	Первый*	Возобновить терапию в дозе 560 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки
	Третий	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки

лихорадкой Гематологическая токсичность 4 степени	Четвертый	Отменить препарат Ибрутиниб-Промомед
--	-----------	--------------------------------------

* – при возобновлении терапии следует начать с первоначальной или более низкой дозы, основываясь на оценке соотношения риска и пользы. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на 1 капсулу (140 мг в сутки).

Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, связанной с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Ибрутиниб-Промомед (явления токсичности, связанные с сердечной недостаточностью).

Явления токсичности	Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 2 степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки
	Третий	Отменить препарат Ибрутиниб-Промомед	
Токсичность, связанная с сердечными аритмиями 3 степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки*	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки*
	Второй	Отменить препарат Ибрутиниб-Промомед	
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 3 или 4 степени или с сердечными аритмиями 4 степени	Первый	Отменить препарат Ибрутиниб-Промомед	

* – перед возобновлением терапии следует оценить соотношение риска и пользы.

Пропуск дозы

Если очередная доза препарата Ибрутиниб-Промомед 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

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 ибрутиниба 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 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 наблюдается повышение концентрации ибрутиниба в крови. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 280 мг в сутки (две капсулы). Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 140 мг в сутки (одна капсула). Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет появления признаков токсичности, и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы. Не рекомендуется применять ибрутиниб у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Дети

Безопасность и эффективность ибрутиниба у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ибрутиниб-Промомед следует принимать внутрь 1 раз в сутки, 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 Ибрутиниб-Промомед не допускается запивать грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность (например, анафилактические и анафилактоидные реакции) к ибрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).
- Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Геморрагические осложнения

Имеются сообщения о кровотечениях у пациентов, получавших ибрутиниб, с тромбоцитопенией и без нее. Они включали как незначительные кровотечения, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые кровотечения (некоторые из них являлись фатальными), включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

В исследовании функции тромбоцитов *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов.

Применение антикоагулянтов или антиагрегантов совместно с ибрутинибом увеличивает риск значимых кровотечений. При совместном применении с антикоагулянтами риск выше, чем при совместном применении с антиагрегантами. Необходимо оценивать риски и пользу применения антикоагулянтов или антиагрегантов при совместном применении с препаратом Ибрутиниб-Промомед. Необходимо отслеживать признаки и симптомы кровотечений.

Следует избегать применения добавок к пище, таких как рыбий жир и витамин Е, одновременно с препаратом Ибрутиниб-Промомед.

Терапию ибрутинибом 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 ибрутиниб, отмечены единичные случаи лейкостаза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов ($> 400000/\text{мкл}$) может повышать риск возникновения лейкостаза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки

терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед. Необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию.

Инфекции

У пациентов, принимавших ибрутиниб, 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 ибрутинибом, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и реактивации гепатита В неизвестного происхождения.

Также наблюдались случаи гепатита Е, который может быть хроническим. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления признаков и симптомов инфекций (таких как лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания, рвота, желтуха и отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени), а также проводить надлежащую терапию по показаниям.

Цитопения

У пациентов, принимавших ибрутиниб, отмечались случаи возникновения цитопении (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)

Случаи ИЗЛ отмечались у пациентов, принимавших ибрутиниб.

Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. При развитии таких симптомов необходимо приостановить терапию препаратом Ибрутиниб-Промомед и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед и следовать указаниям по коррекции его дозы.

Сердечные аритмии и сердечная недостаточность

У пациентов, принимавших ибрутиниб, наблюдались смертельные и серьезные аритмии или сердечная недостаточность. Пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями

сердца могут подвергаться большому риску развития нежелательных реакций, включая внезапные кардиологические явления со смертельным исходом. Фибрилляция, трепетание предсердий, желудочковые тахикардии и сердечная недостаточность отмечались в особенности у пациентов с острыми инфекциями или с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, включая гипертензию, сахарный диабет и с сердечными аритмиями в анамнезе.

Перед началом приема препарата Ибрутиниб-Промомед следует провести соответствующую клиническую оценку анамнеза и функции сердца. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения на предмет выявления признаков клинического ухудшения сердечной функции и находиться под клиническим контролем. Рассмотрите возможность дальнейшего обследования (например, ЭКГ, эхокардиограмма), как показано пациентам с сердечно-сосудистыми проблемами. Необходимо оценить соотношение польза/риск терапии ибрутинибом и при необходимости провести коррекцию дозы.

Эффекты в отношении интервала QT

В ходе клинических исследований ибрутиниб вызывал незначительное укорочение интервала QTcF (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 QTc (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 ибрутинибом. 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 ибрутинибом, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получающих терапию ибрутинибом, отмечалась артериальная гипертензия. Во время терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед необходимо регулярно измерять кровяное давление у пациентов, а также при необходимости инициировать или корректировать антигипертензивную терапию.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A4.

Лекарственные средства, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Следует избегать совместного применения ибрутиниба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, поскольку умеренные и мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 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 $AUC_{0-\text{last}}$) 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 ибрутинибом 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 Ибрутиниб-Промомед, 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 Ибрутиниб-Промомед 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 ибрутинибом	Рекомендуемая доза ибрутиниба на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4*
Пациенты с В-клеточными злокачественными опухолями	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг или 560 мг 1 раз в сутки, согласно показанию к применению. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	280 мг 1 раз в сутки.
	Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 Позаконазол в более высоких дозах**	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7-ми дней) следует приостановить прием ибрутиниба. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7-ми дней) прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо уменьшить дозу ибрутиниба

Группа пациентов	Препарат, применяемый совместно с ибрутинибом	Рекомендуемая доза ибрутиниба на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4*
		до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4.
Пациенты с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	280 мг 1 раз в сутки.
	Позаконазол в более высоких дозах**	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием ибрутиниба. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4.
* – следует наблюдать за нежелательными реакциями ибрутиниба и при необходимости приостанавливать терапию или проводить коррекцию дозы. ** – позаконазол в дозе 200 мг внутрь в виде суспензии 3 раза в сутки или 400 мг внутрь в виде суспензии 2 раза в сутки; 300 мг в виде внутривенных инъекций 1 раз в сутки; 300 мг внутрь в виде таблеток пролонгированного действия 1 раз в сутки.		

После отмены приема ингибитора изофермента CYP3A4 терапию препаратом Ибрутиниб-Промомед продолжают в первоначальной дозе.

Лекарственные средства, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме

В результате совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 снижение концентрации ибрутиниба в плазме может составлять до 90 %. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином). Препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противопоказаны во время лечения препаратом Ибрутиниб-Промомед из-за вероятности снижения эффективности

(см. раздел 4.3). Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

Лекарственные средства, 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. Однако в исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями ибрутиниб при однократном приеме в дозе 560 мг не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама. В ходе того же исследования терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки в течение 2-х недель не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама и субстрата CYP2B6 бупропиона.

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина или других основных транспортеров, за исключением OCT2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами Р-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с лекарственными средствами, являющимися субстратами Р-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема ибрутиниба. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию лекарственных средств, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатин).

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Способные к деторождению женщины должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Ибрутиниб-Промомед. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед, а также в течение 1 месяца после окончания терапии. Период времени после завершения терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед, после прохождения которого женщина может забеременеть без какого-либо вреда для плода, в настоящее время неизвестен.

Мужчинам необходимо избегать зачатия ребенка и донорства спермы во время терапии препаратом Ибрутиниб-Промомед и в течение 3 месяцев после ее завершения.

Беременность

К настоящему моменту нет контролируемых исследований ибрутиниба у беременных женщин. По результатам исследований у животных, ибрутиниб способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин (см. раздел 5.3).

Препарат Ибрутиниб-Промомед противопоказан к применению во время беременности. Если у пациентки наступила беременность во время терапии, ее необходимо предупредить о возможном вреде для плода.

Лактация

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 Ибрутиниб-Промомед.

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

У пациентов, принимающих ибрутиниб, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о нежелательных реакциях основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) являются: диарея, нейтропения, сыпь, скелетно-мышечная боль, кровотечения (например, кровоподтеки), тромбоцитопения, тошнота, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей и пирексия. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями степени 3 и 4 ($\geq 5\%$) являются: нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения, пневмония, артериальная гипертензия и сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
пневмония ^{1,2}	сепсис ^{1,2}	криптококковая инфекция ¹			
инфекции верхних дыхательных путей	инфекции мочевыводящих путей	пневмоцистная инфекция ^{1,2}			
инфекции кожи ¹	синусит ¹	аспергиллез ¹			

Очень часто	Часто	Не часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		реактивация гепатита В ³			
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>					
	немеланомный рак кожи ¹				
	базальноклеточная карцинома				
	плоскоклеточная карцинома				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
нейтропения	фебрильная нейтропения		лейкостаз		
тромбоцитопения	лейкоцитоз				
	лимфоцитоз				
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
	интерстициальные заболевания легких ^{1,2,4}				
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
	гиперурикемия	синдром лизиса опухоли ⁴			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головная боль	периферическая нейропатия ^{1,4}	острое нарушение мозгового кровообращения ^{2,4}			
	головокружение	транзиторная ишемическая атака ⁴			
		ишемический инсульт ^{2,4}			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
	нечеткость изображения	кровоизлияние в глаз ^{1,2}			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
	фибрилляция предсердий	желудочковая тахикардия ^{1,5}			
	сердечная недостаточность ^{1,5}				
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
кровоотечения ^{1,2}	носовое кровоотечение	субдуральная гематома ²			
кровоподтеки ¹	петехии				
артериальная гипертензия ¹					
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
диарея					
рвота					

Очень часто	Часто	Не часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
стоматит ¹					
тошнота					
запор					
диспепсия					
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
		печеночная недостаточность ^{1,2,4}			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
сыпь ¹	крапивница ⁴	ангионевротический отек ⁴	синдром Стивенса-Джонсона ⁴		
	эритема ⁴	панникулит ^{1,4}			
	онихоклазия ⁴	нейтрофильный дерматоз ¹			
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
артралгия					
мышечные спазмы					
скелетно-мышечная боль ¹					
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
	лихорадка				
	периферические отеки				

¹ – включает несколько терминов нежелательных реакций

² – включает смертельные исходы

³ – выбран термин низкого уровня

⁴ – спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода

⁵ – частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии

Таблица 5. Нежелательные реакции, отмеченные с частотой ≥ 10 % в ходе клинических исследований у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	пневмония*
	инфекции верхних дыхательных путей
	сепсис*
Нарушения метаболизма и питания	гипокалиемия
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль
Нарушения со стороны сосудов	кровотечения*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель
	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	диарея

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
	стоматит*
	тошнота
	запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кровоподтеки*
	сыпь*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	мышечные спазмы
	скелетно-мышечная боль*
Общие нарушения и реакции в месте введения	усталость
	лихорадка
	периферические отеки
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	падения

* – включает несколько терминов нежелательных реакций

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения нежелательных реакций (НР)

Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 8 % прекращали терапию вследствие возникновения нежелательных реакций. Такие НР включали пневмонию, фибрилляцию предсердий, тромбоцитопению, нейтропению, сыпь, кровотечения и диарею.

Нежелательные реакции, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 10 % пациентов.

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом, 55 % были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония степени 3 и выше (14 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 4 % более молодых пациентов) и тромбоцитопения (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 5 % более молодых пациентов).

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rcech.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rcech.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика

Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке ибрутинибом ограничены. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали ибрутиниб в дозе до 12,5 мг/кг/сут (1400 мг), максимальная переносимая доза не была достигнута.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EL01

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/лимфому из малых лимфоцитов. 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*.

Ингибирование ТКБ ибрутинибом увеличивает зависимость клеток ХЛЛ от BCL-2, сигнального пути выживания клеток, в то время как венетоклакс ингибирует BCL-2, что приводит к апоптозу. В доклинических моделях опухолей комбинация ибрутиниба и венетоклакса приводила к усилению клеточного апоптоза и противоопухолевой активности по сравнению с любым препаратом, применяемым в качестве монотерапии.

Фармакодинамические эффекты

Лимфоцитоз

В начале терапии у большинства пациентов (66 %) с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, получавших монотерапию ибрутинибом, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. на 50 % и более от исходного уровня и 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 ибрутиниб. 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 ибрутинибом, и обычно разрешается с медианой 8 и 14 недель у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов соответственно (значения времени разрешения лимфоцитоза составляли от 0,1 до 104 недель).

При применении ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов в составе комбинированной терапии с бендамустином и ритуксимабом или с обинутузумабом лимфоцитоз отмечался редко (у 7 % пациентов в группе, принимавшей ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6 % пациентов в группе, принимавшей плацебо + бендамустин + ритуксимаб; и у 7 % пациентов в группе, принимавшей ибрутиниб + обинутузумаб по сравнению с 1 % пациентов в группе, принимавшей хлорамбуцил и обинутузумаб). При применении ибрутиниба в комбинации с

бендамустином и ритуксимабом у пациентов с ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомой лимфоцитоз отмечался у 5 % пациентов в группе ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 4 % в группе плацебо + бендамустин + ритуксимаб. Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получавших ибрутиниб.

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, была ниже, так как в этой группе индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов была понижена без участия ибрутиниба. Ибрутиниб не продемонстрировал значимого ингибирования агрегации тромбоцитов, связанной с 4-мя агонистами аденозиндифосфата (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/QTc и сердечной электрофизиологии

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QTc оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QTc 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 QTc (-5,3 мс; 90 % доверительный интервал от -9,4 мс до -1,1 мс при $C_{\max}$ 719 нг/мл после приема супратерапевтической дозы 1680 мг), которое не являлось клинически значимым.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) 1–2 часа. 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 площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у пациентов при дозе 560 мг составляет 953 ± 705 нг×ч/мл (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение); при дозе 420 мг у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов – 732 ± 521 нг×ч/мл (680 ± 517 нг×ч/мл в подгруппе с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов) и у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» – 1159 ± 583 нг×ч/мл. Прием ибрутиниба натощак приводил к уменьшению его концентрации (AUC_{last}) до уровня 60 % от концентрации при приеме за 30 минут до еды, через 30 минут после еды или через 2 часа 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. Объем распределения (V_d) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) составляет около 10000 л.

Биотрансформация

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 равновесная концентрация дигидродиольного метаболита сопоставима с таковой исходного ибрутиниба.

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.

Элиминация

Клиренс при внутривенном 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.

Период полувыведения ибрутиниба равен 4–6 часам.

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 через кишечник, и менее 10 % – почками. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1 % от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче, оставшуюся часть составляли метаболиты.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших ибрутиниб 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 и 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.

Лица пожилого возраста

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.

Пол

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

Дети

Исследований фармакокинетики ибрутиниба у пациентов младше 18 лет не проводилось.

5.3. Данные доклинической безопасности

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 в сутки) сопровождалось увеличением числа постимплантационных 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 в сутки) вызывал снижение массы плода.

Ибрутиниб также применялся перорально у беременных кроликов в течение периода органогенеза в дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сутки. При применении в дозах 15 мг/кг/сутки и выше ибрутиниб вызывал пороки развития скелета (сращение сегментов грудины), а при применении в дозе 45 мг/кг/сутки ибрутиниб увеличивал частоту постимплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сутки (при этом экспозиция ибрутиниба в крови [AUC] примерно в 2 раза выше таковой у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны, принимающих ибрутиниб в дозе 560 мг в сутки, и примерно в 2,8 раза выше экспозиции ибрутиниба в крови у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема, принимающих ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Состав капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид/поливинилхлорид (ПВХ/ПВДХ/ПВХ) или поливинилхлорид/поливинилиденхлорид (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 90 или 120 капсул в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 9, 12 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru,
document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ибрутиниб-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.