

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРБРУВИЯ, 140 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибрутиниб.

Каждая капсула содержит 140 мг ибрутиниба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышкой белого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АРБРУВИЯ показан к применению у взрослых.

Мантийноклеточная лимфома

Препарат АРБРУВИЯ показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой.

Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Препарат АРБРУВИЯ показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Препарат АРБРУВИЯ показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

Лимфома маргинальной зоны

Препарат АРБРУВИЯ показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили по крайней мере один курс анти-CD20-направленной терапии.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Препарат АРБРУВИЯ показан для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили по крайней мере один курс системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом АРБРУВИЯ должно инициироваться и контролироваться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата АРБРУВИЯ для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (4 капсулы по 140 мг) один раз в сутки до прогрессирования заболевания или пока пациент может переносить терапию.

Пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или пациенты с макроглобулинемией Вальденстрема

Рекомендуемая доза препарата АРБРУВИЯ для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов составляет 420 мг (3 капсулы по 140 мг) один 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) либо в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов и макроглобулинемией Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) препарат АРБРУВИЯ можно применять до прогрессирования заболевания или пока пациент может переносить терапию. В комбинации с венетоклаксом препарат АРБРУВИЯ следует назначать в качестве монотерапии в течение 3 циклов (1 цикл составляет 28 дней) с последующими 12 циклами терапии препаратом АРБРУВИЯ совместно с венетоклаксом.

Дополнительная информация о бендамустине, ритуксимабе, обинутузумабе и венетоклаксе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

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

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая доза препарата АРБРУВИЯ для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» составляет 420 мг (3 капсулы по 140 мг) один раз в сутки до прогрессирования заболевания, рецидива основной злокачественной опухоли или до тех пор, пока пациент не сможет переносить терапию.

Когда пациенту более не требуется терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина», прием препарата АРБРУВИЯ 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-й степени, или сердечной аритмии 3-й степени, негематологической токсичности 3-й степени и выше, нейтропении 3-й степени и выше с инфекцией или лихорадкой либо гематологической токсичности 4-й степени терапию препаратом АРБРУВИЯ следует приостановить.

После того как клинические проявления токсичности уменьшатся до 1-й степени или до исходного значения (т.е. будет достигнуто разрешение), следует возобновить терапию препаратом АРБРУВИЯ в рекомендуемой дозе, как указано в таблицах 1 и 2. Рекомендуемые схемы коррекции дозы при проявлениях токсичности, не связанных с сердечной недостаточностью, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата АРБРУВИЯ (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-й или 4-й степени Нейтропения 3-й степени и выше с инфекцией или лихорадкой Гематологическая токсичность 4-й степени	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 АРБРУВИЯ	

[†] Классификация основана на критериях Национального института рака США – Общих терминологических критериях нежелательных явлений (NCI-CTCAE) или критериях Международного семинара по хроническому лимфолейкозу (iwCLL) для определения гематологической токсичности при ХЛЛ/МЛЛ.

* При возобновлении терапии следует начать с первоначальной или более низкой дозы, основываясь на оценке соотношения риска и пользы. В случае повторного развития проявлений токсичности необходимо снизить дозу на 1 капсулу (140 мг/сут) или 80 мг/м².

Рекомендуемые схемы коррекции дозы при проявлениях токсичности, связанных с сердечной недостаточностью, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата АРБРУВИЯ (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 после разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 2-й степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг/сут	Возобновить терапию в дозе 280 мг/сут
	Второй	Возобновить терапию в дозе 280 мг/сут	Возобновить терапию в дозе 140 мг/сут
	Третий	Отменить препарат АРБРУВИЯ	
Токсичность, связанная с сердечными аритмиями 3-й степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг/сут*	Возобновить терапию в дозе 280 мг/сут*
	Второй	Отменить препарат АРБРУВИЯ	
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 3-й или 4-й степени или сердечными аритмиями 4-й степени	Первый	Отменить препарат АРБРУВИЯ	

* Перед возобновлением терапии следует оценить соотношение риска и пользы.

Пропуск дозы

Если очередная доза препарата АРБРУВИЯ не будет принята в запланированное время, допускается ее прием как можно скорее в тот же день с возвращением к обычному режиму приема препарата со следующего дня. Не допускается прием дополнительных капсул для восполнения пропущенных доз.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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) 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 АРБРУВИЯ у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд–Пью).

Лица пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет).

Дети

Препарат АРБРУВИЯ не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет, поскольку его эффективность не установлена. Безопасность и эффективность препарата АРБРУВИЯ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные о пациентах со зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2. Поскольку эффективность препарата АРБРУВИЯ у детей не установлена, невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь.

Препарат АРБРУВИЯ следует принимать один раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат АРБРУВИЯ не допускается запивать грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность 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, на фоне тромбоцитопении и без нее. Они включали как незначительные кровотечения, например кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые кровотечения (некоторые со смертельным исходом), 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 ибрутиниба с антикоагулянтами риск кровотечений выше, чем при совместном применении ибрутиниба с антиагрегантами. Необходимо оценивать риски и пользу применения антикоагулянтов или антиагрегантов при совместном применении с препаратом АРБРУВИЯ. Необходимо отслеживать признаки и симптомы кровотечений.

Варфарин или другие антагонисты витамина К не следует применять одновременно с препаратом АРБРУВИЯ.

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

Терапию препаратом АРБРУВИЯ 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 ($>400\ 000/\text{мкл}$) может повышать риск возникновения лейкостаза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом АРБРУВИЯ. 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.

Осложнения со стороны печени

Случаи гепатотоксичности, реактивации гепатита В и случаи гепатита Е, которые могут быть хроническими, имели место у пациентов, получавших ибрутиниб. У пациентов, принимавших ибрутиниб, наблюдалась печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом. До начала лечения препаратом АРБРУВИЯ следует оценить функцию печени и статус вирусного гепатита. Во время лечения следует проводить периодический контроль показателей функции печени пациента на предмет изменений.

По клиническим показаниям необходимо определять вирусную нагрузку и проводить серологические тесты на инфекционный гепатит в соответствии с установленными клиническими рекомендациями.

Для пациентов, у которых диагностированы нарушения со стороны печени, необходимо рассмотреть возможность консультации со специалистом по заболеваниям печени для последующего лечения.

Цитопении

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

Интерстициальные заболевания легких

Случаи интерстициальных заболеваний легких (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 АРБРУВИЯ и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом АРБРУВИЯ 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 большему риску развития нежелательных явлений, включая внезапные кардиологические явления со смертельным исходом. Фибрилляция, трепетание предсердий, желудочковые тахиаритмии 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 АРБРУВИЯ следует провести 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 препаратом АРБРУВИЯ 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 мс). 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, с врожденным синдромом короткого интервала QT или наличием 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 АРБРУВИЯ необходимо регулярно измерять артериальное давление у пациентов, а также при необходимости инициировать или корректировать антигипертензивную терапию.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата АРБРУВИЯ с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может привести к увеличению концентрации ибрутиниба и, следовательно, более высокому риску токсичности. И наоборот, совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4 может привести к снижению концентрации ибрутиниба и, следовательно, риску отсутствия эффективности. В связи с чем по возможности следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A4 и рассматривать возможность совместного применения только в случае, если потенциальные преимущества значительно превышают потенциальный риск. При необходимости применения ингибиторов изофермента CYP3A4 у пациентов, принимающих препарат АРБРУВИЯ, следует проводить тщательный контроль появления признаков токсичности (см. разделы 4.2 и 4.5). В случае необходимости применения индукторов изофермента CYP3A4 следует тщательно наблюдать пациентов на предмет отсутствия эффективности препарата АРБРУВИЯ.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 140 мг, т.е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A4.

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Следует избегать совместного применения препарата АРБРУВИЯ 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) и ибрутиниба у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение экспозиции ибрутиниба (максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{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 C_{max} 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 АРБРУВИЯ при соблюдении рекомендаций по дозированию, указанных в таблице 5. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба со всеми остальными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и позаконазол), 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 новообразованиями 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, флуконазола, эритромицина, ампренавира, апрепитанта, атазанавира, ципрофлоксацина, кризотиниба, дилтиазема, фосампренавира, иматиниба, верапамила, амиодарона, дронедаарона), следует уменьшить дозу препарата АРБРУВИЯ согласно рекомендациям по коррекции дозы, приведенным в таблице 3.

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

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы препарата АРБРУВИЯ при совместном применении с другими препаратами

Группа пациентов	Препарат, применяемый совместно с препаратом АРБРУВИЯ	Рекомендуемая доза препарата АРБРУВИЯ на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4*
Пациенты с В-клеточными злокачественными новообразованиями	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 или 560 мг 1 раз в сутки, согласно показанию к применению. Коррекции 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	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом

	СУРЗА4 Позаконазол в более высоких дозах**	ингибирования изофермента СУРЗА4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата АРБРУВИЯ. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента СУРЗА4, необходимо уменьшить дозу препарата АРБРУВИЯ до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента СУРЗА4
Пациенты с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»	Слабые ингибиторы изофермента СУРЗА4	420 мг 1 раз в сутки Коррекции дозы не требуется
	Умеренные ингибиторы изофермента СУРЗА4	420 мг 1 раз в сутки Коррекции 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 СУРЗА4	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 АРБРУВИЯ. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента СУРЗА4, необходимо уменьшить дозу препарата АРБРУВИЯ до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента СУРЗА4

* Следует наблюдать за нежелательными явлениями препарата АРБРУВИЯ 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 ингибитора изофермента СУРЗА4 терапию препаратом АРБРУВИЯ продолжают

в первоначальной дозе.

Препараты, способные уменьшить концентрацию ибрутиниба в плазме

В результате совместного применения препарата АРБРУВИЯ 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, рифампицином, фенитоином). Препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противопоказаны во время лечения препаратом АРБРУВИЯ из-за вероятности снижения эффективности (см. раздел 4.3). 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 слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов CYP450. Однако в исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями 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/сут в течение 2 недель не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама и субстрата изофермента CYP2B6 бупропиона.

По результатам исследований *in vitro*, ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) или других основных транспортеров, за исключением белка-транспортера органических катионов 2 (ОСТ2). Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами Р-gp. Ибрутиниб является слабым ингибитором Р-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами Р-gp, не предполагается. Тем не менее нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-gp 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-gp или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) следует принимать с интервалом не менее 6 часов до приема препарата АРБРУВИЯ или после него. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом АРБРУВИЯ, а также в течение 3 месяцев после окончания лечения. Поэтому женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата АРБРУВИЯ и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Фертильность

Не было обнаружено влияния на фертильность и репродуктивную способность у самцов и самок крыс при использовании доз вплоть до максимальных, составляющих 100 мг/кг/сут (эквивалентная доза для людей составляет 16 мг/кг/сут) (см. раздел 5.3). Отсутствуют данные о влиянии ибрутиниба на фертильность у человека.

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 АРБРУВИЯ противопоказан к применению во время беременности.

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 возможно возникновение серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании младенцев, следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом АРБРУВИЯ.

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

Препарат АРБРУВИЯ оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

У пациентов, принимающих ибрутиниб, отмечались следующие явления: усталость, головокружение и астения. Это следует принимать во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о нежелательных реакциях получены 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), тошнота, тромбоцитопения, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей и пирексия. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями 3-й и 4-й степени ($\geq 5\%$) 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 новообразованиями, и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационном периоде, приведены в таблице 4 в соответствии с системно-органными классами и с распределением по частоте возникновения. Категории частоты определяются следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);
 редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);
 очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах одной группы частоты нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония ^{1, 2} Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции кожи ¹
	Часто	Сепсис ^{1, 2} Инфекции мочевыводящих путей Синусит ¹
	Нечасто	Криптококковая инфекция ¹ Пневмоцистная инфекция ^{1, 2} Аспергиллез ¹ Реактивация гепатита В ³
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Немеланомный рак кожи ¹ : – базальноклеточная карцинома – плоскоклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Тромбоцитопения Лимфоцитоз
	Часто	Фебрильная нейтропения Лейкоцитоз
	Редко	Лейкостаз
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Интерстициальные заболевания легких ^{1, 2, 4}
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперурикемия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли ⁴
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Головокружение
	Часто	Периферическая нейропатия ^{1, 4}
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения ^{2, 4} Транзиторная ишемическая атака ⁴ Ишемический инсульт ^{2, 4}
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость изображения
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз ^{1, 2}
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция предсердий Сердечная недостаточность ^{1, 5}
	Нечасто	Желудочковая тахикардия ^{1, 5} Прекращение сердечной деятельности ²
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения ^{1, 2} Кровоподтеки ¹ Артериальная гипертензия ¹

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (пожелтование 0004)
	Часто	Носовое кровотечение Петехии
	Нечасто	Субдуральная гематома ²
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея Рвота Стоматит ¹ Тошнота Запор Диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Печеночная недостаточность ^{1, 2, 4}
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь ¹
	Часто	Крапивница ⁴ Эритема ⁴ Онихоклазия ⁴
	Нечасто	Ангioneвротический отек ⁴ Панникулит ^{1, 4} Нейтрофильный дерматоз ¹ Пиогенная гранулема Кожный васкулит
	Редко	Синдром Стивенса–Джонсона ⁴
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль ¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Острое повреждение почек ²
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка Периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение креатинина в крови

¹ Включает несколько терминов нежелательных реакций.

² Включает смертельные исходы.

³ Выбран термин низкого уровня.

⁴ Спонтанные сообщения, полученные во время пострегистрационного периода.

⁵ Частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии.

Таблица 5. Нежелательные реакции, отмеченные с частотой $\geq 10\%$ 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	Гипокалиеми* ⁵
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004) Стоматит* Тошнота Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки* Сыпь*
Нарушения со стороны мышечной, костной 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

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

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом, 55% были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония 3-й степени 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).

Дети

Оценка безопасности применения ибрутиниба основана на полученных данных из исследования 3-й фазы при применении ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом, ифосфамидом, карбоплатином, этопозидом и дексаметазоном (RICE-режимом) или ритуксимабом, винкристином, ифосфамидом, карбоплатином, идарубицином и дексаметазоном (RVICI-режимом) в качестве основной терапии или в качестве монотерапии у пациентов детского и молодого возраста (в возрасте от 3 до 19 лет) с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой (см. раздел 5.1). При проведении данного исследования новых нежелательных реакций зафиксировано не было.

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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

З00Т6Е5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения

Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке ибрутинибом ограничены. В исследовании I фазы, в котором пациенты принимали данный препарат 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 (ВТК). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys481) в активном центре ВТК, что приводит к стойкому ингибированию ферментативной активности. ВТК, 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 ВТК в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии. По результатам доклинических исследований, ибрутиниб ингибирует пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток *in vivo*, а также миграцию клеток и их адгезию к субстратам *in vitro*.

Ингибирование ВТК ибрутинибом увеличивает зависимость клеток хронического лимфолейкоза от белка-регулятора апоптоза 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%), получавших ибрутиниб, с лимфомой из клеток мантийной зоны. 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 ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6% пациентов в группе плацебо + бендамустин + ритуксимаб и у 7% пациентов в группе ибрутиниб + обинутузумаб по сравнению с 1% пациентов в группе хлорамбуцил + обинутузумаб). 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 крови, полученных от пациентов, имевших нарушение функции почек или получавших варфарин, и от здоровых добровольцев. Величина ингибирования индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов в группе пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, 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 агонистами (аденозиндифосфатом (АДФ), арахидоновой кислотой, ристоцетином и тромбиновым рецептором – активатором пептида 6 (TRAP-6)), в образцах крови, полученных от пациентов из перечисленных выше категорий и от здоровых добровольцев.

Эффекты в отношении интервала QT/QTc и сердечной электрофизиологии

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QTc оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (до 1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QTc до клинически значимой величины. Наибольшее значение верхней границы двустороннего 90% доверительного интервала (ДИ) для средней разницы между ибрутинибом и плацебо составило менее 10 мс. Также наблюдалось зависимое от концентрации уменьшение интервала QTc (–5,3 мс; 90% ДИ 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.

Дети

Безопасность, эффективность и фармакокинетика ибрутиниба у пациентов детского и молодого возраста с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой были оценены в двухкомпонентном многоцентровом открытом исследовании фазы 3 (LYM3003) применения ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом, ифосфамидом, карбоплатином, этопозидом и дексаметазоном (режимом RICE) или в комбинации с ритуксимабом, винкристином, ифосфамидом, карбоплатином, идарубицином и дексаметазоном (режимом RVICl) в качестве основной терапии.

В первой части исследования, в которой принял участие 21 пациент в возрасте от 3 до 17 лет, оценивалась доза, которая будет использоваться во второй части (в ней принял участие 51 пациент в возрасте от 3 до 19 лет) (см. раздел 5.2). Во второй части пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 либо для получения ибрутиниба в дозе 440 мг/м² ежедневно (пациенты в возрасте до 12 лет), либо для получения ибрутиниба в дозе 329 мг/м² (пациенты в возрасте 12 лет и старше) в комбинации с основной терапией либо в качестве монотерапии до завершения 3 циклов терапии, трансплантации, прогрессирования заболевания или развития неприемлемой степени токсичности. Первичная конечная точка выживаемости без событий (EFS) не была достигнута, что свидетельствует о том, что добавление ибрутиниба к терапии в соответствии с режимом RICE или режимом RVICl не дает дополнительной пользы (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема со средним значением времени достижения максимальной концентрации (T_{max}), составляющим 1–2 часа. Абсолютная биодоступность натошак ($n=8$) составляла 2,9% (90% ДИ 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. Экспозиция ибрутиниба в плазме крови увеличивается при повышении дозы до 840 мг. Равновесное значение 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 ± 83 нг×ч/мл. Прием ибрутиниба натошак приводил к уменьшению его экспозиции до уровня 60% от AUC 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 крови человека *in vitro* составило 97,3%, при этом в диапазоне концентраций от 50 до 1000 нг/мл зависимость степени связывания от концентрации отсутствовала. Объем распределения (V_d) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) – около 10 000 л.

Биотрансформация

Ибрутиниб метаболизируется преимущественно CYP3A4/5 с образованием дигидродиольного метаболита, ингибирующая активность которого в отношении ВТК примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Системная равновесная экспозиция дигидродиольного метаболита сопоставима с экспозицией 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, фармакокинетические профили у пациентов со слабой и высокой активностью изофермента CYP2D6 (по данным генотипирования) были схожи. 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 натошак и после приема пищи соответственно. В связи с выраженным эффектом первого прохождения кажущийся клиренс после приема внутрь натошак и после еды составляет 2000 и 1000 л/ч соответственно.

Период полувыведения ибрутиниба равен 4–6 часам.

После однократного перорального приема [^{14}C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев примерно 90% от введенной дозы выводилось в течение 168 часов, большая часть (80%) выводилась через кишечник и менее 10% – через почки. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1% от продуктов экскреции, обнаруженных в кале, и отсутствовал в моче, оставшаяся часть составляли метаболиты.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Почечный клиренс ибрутиниба минимален; экскреция метаболитов с мочой составляет менее 10% от дозы. Никаких отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек до настоящего времени не проводилось. У пациентов 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 гемодиализе.

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. Величина 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 данный показатель составляет 3,3%. Экспозиция несвязанного ибрутиниба 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 экспозиции ибрутиниба 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

Фармакокинетические данные показывают, что воздействие ибрутиниба на детей с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой в возрасте 12 лет и старше, получавших суточную дозу 329 мг/м², и на детей в возрасте от 3 до 12 лет, получавших суточную дозу 440 мг/м², в целом находилось в диапазоне воздействий, наблюдаемых у взрослых пациентов, у которых применяли суточную дозу 560 мг.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эффекты ибрутиниба, производимые 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 раза 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 $\geq 5,6$ раза 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 вводился 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 постимплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сут (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).

Канцерогенность и мутагенность

В 6-месячном исследовании на трансгенных мышах (Tg.rasH2) при пероральном введении в дозах до 2000 мг/кг/сут, при которых обеспечивается экспозиция, примерно в 23 раза (у самцов) или 37 раз (у самок) превышающая экспозицию у человека при приеме дозы 560 мг/сут, ибрутиниб не проявлял канцерогенности.

Ибрутиниб не обладал генотоксическим действием в исследованиях, проведенных на бактериях, клетках млекопитающих или мышах.

Фертильность

У самцов и самок крыс вплоть до максимальной изучавшейся дозы 100 мг/кг/сут (человеческая эквивалентная доза [HED]: 16 мг/кг/сут) никакого влияния на фертильность и репродуктивную способность отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка капсулы

Корпус: желатин, титана диоксид (E171); крышка: желатин, титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

По 90 капсул в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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 в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059

Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)

Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +375-17-336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АРБРУВИЯ 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).