Инструкция по применению
Имбрувика Капсулы 140 мг 90 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швейцария
Производитель: Силаг
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ибрутиниб
Количество в упаковке: 90

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета с надписью черными чернилами «ibr 140 mg» на крышечке. Содержимое капсул — порошок от белого до почти белого цвета.

Действующее вещество

Ибрутиниб

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: ибрутиниб — 140,0 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 151,4 мг, кроскармеллоза натрия — 23,0 мг, натрия лаурилсульфат — 14,0 мг, магния стеарат — 1,6 мг, капсула: титана диоксид, желатин, чернила Opacode®S-1-17822 и Opacode®S-1-17823, состав чернил: глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле), краситель железа оксид черный, n-бутанол, 2-пропанол, аммония гидроксид 28 %, пропиленгликоль.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

ВсасываниеИбрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации (Tmax) 1-2 часа. Абсолютная биодоступность натощак (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. Экспозиция ибрутиниба в плазме крови 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 ± 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 (AUClast) 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.РаспределениеОбратимое связывание ибрутиниба с белками плазмы человека invitro составило 97,3 %, при этом в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл зависимость от концентрации отсутствовала. Объем распределения (Vd) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (Vd,ss/F) составляет около 10000 л.МетаболизмИбрутиниб 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 экспозиция дигидродиольного метаболита сопоставима с таковой исходного препарата.По результатам исследований invitro 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.ВыведениеКлиренс 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 [14C]-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.Особые группы пациентовПожилые пациенты (от 65 лет и старше)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.Дети (от 18 лет и младше)Исследований

фармакокинетики препарата Имбрувика у пациентов младше 18 лет не проводилось. ПолРезультаты популяционного анализа фармакокинетики свидетельствуют об отсутствии значимого влияния пола на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла. Пациенты с нарушением функции почекПочечный 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.Пациенты с нарушением функции печениИбрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших препарат Имбрувика натощак в дозе 140 мг. AUClast ибрутиниба увеличивалась в 2,7, 8,2 и 9,8 раза у пациентов с нарушением функции печени легкой (n=6, класс A по Чайлд-Пью), средней (n=10, класс B по Чайлд-Пью) и тяжелой (n=8, класс C 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 %. Экспозиция несвязанного ибрутиниба (AUCunbound,last) увеличивается примерно в 4,1, 9,8 и 13 раз у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

Показания

Мантийноклеточная лимфома Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. Макроглобулинемия Вальденстрема Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема. Лимфома маргинальной зоны Препарат Имбрувика 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 Имбрувика показан для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком. Препарат Имбрувика следует продолжать принимать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациенты с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в с сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. При мантийноклеточной лимфоме препарат Имбрувика 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. Пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или пациенты с макроглобулинемией Вальденстрема Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из мальм лимфоцитов составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки. При хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме из мальм 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 /лимфоме из малых лимфоцитов и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) препарат Имбрувика можно назначать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. В комбинации с венетоклаксом препарат Имбрувика следует назначать в качестве монотерапии в течение 3 циклов (1 цикл составляет 28 дней), с последующими 12 циклами терапии препаратом Имбрувика совместно с венетоклаксом. Дополнительная информация о бендамустине, ритуксимабе и обинутузумабе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению. При применении в комбинации с анти- CD20-направленной терапией рекомендуется принимать препарат Имбрувика до анти-CD20-направленной терапии в случае их применения в один и тот же день. Хроническая реакция «трансплантат против

хозяина» Рекомендуемая доза препарата Имбрувика 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 Имбрувика должен быть прекращен с учетом клинической оценки состояния пациента. Коррекция дозы В случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A требуется коррекция дозы, поскольку может увеличиваться экспозиция ибрутиниба (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 Имбрувика 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 Имбрувика в рекомендованной дозе как указано в таблицах ниже. Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, не связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 1. Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика (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 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 лихорадкой Гематологическая токсичность 4 степени Первый* Возобновить терапшо в дозе 560 мг в сутки Возобновить терапшо в дозе 420 мг в сутки Второй Возобновить терапшо в дозе 420 мг в сутки Возобновить терапшо в дозе 280 мг в сутки Третий Возобновить терапшо в дозе 280 мг в сутки Возобновить терапшо в дозе 140 мг в сутки Четвертый Отменить препарат Имбрувика * 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, связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 2. Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика (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 Имбрувика 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 Имбрувика Токсичность, связанная с сердечной не достаточностью 3 или 4 степени или сердечными аритмиями 4 степени Первый Отменить препарат Имбрувика * Перед возобновлением терапии следует оценить соотношение риска и пользы. Пропуск дозы Если очередная доза препарата Имбрувика не будет принята в запланированное время, допускается ее прием как можно скорее в тот же день с возвращением к обычному расписанию приема препарата со следующего дня. Не допускается прием дополнительных капсул для восполнения пропущенных доз. Особые группы пациентов Дети (от 18 лет и младше) Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей не оценивалась. Пациенты с нарушением функции почек Ибрутиниб характеризуется минимальным почечным клиренсом. Отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Однако в клинических исследованиях препарата Имбрувика участвовали пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (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 препарат Имбрувика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Противопоказания

известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактоидными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены), тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью), пациенты на диализе, совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)), совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность К настоящему моменту нет контролируемых исследований препарата Имбрувика у беременных женщин. По результатам исследований у животных, препарат Имбрувика способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин. Препарат Имбрувика противопоказан к применению во время беременности. Способные к деторождению женщины должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Имбрувика. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика, а также в течение 1 месяца после окончания терапии. Если у пациентки наступила беременность во время терапии, ее необходимо предупредить о возможном вреде для плода. Период времени после завершения терапии препаратом Имбрувика, после прохождения которого женщина может забеременеть без какого-либо вреда для плода, в настоящее время неизвестен. Мужчинам необходимо избегать зачатия ребенка и донорства спермы во время терапии препаратом Имбрувика и в течение 3 месяцев после ее завершения. Эффекты ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучались у беременных крыс, получавших данный препарат перорально в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/сут. Применение ибрутиниба в дозе 80 мг/кг/сут (примерно в 14 раз выше AUC ибрутиниба и в 9,5 раз выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с соответствующими значениями у пациентов, получающих препарат в дозе 560 мг в сутки) сопровождалось увеличением числа пост-имплантационных потерь плода и увеличением количества патологий развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). Ибрутиниб в дозе от 40 мг/кг/сут и выше (примерно в ⩾ 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 пост-имплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сутки (при этом концентрация 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 раз 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). Период грудного вскармливания В настоящее время неизвестно, выделяется ли ибрутиниб или его метаболиты с грудным молоком у человека. Поскольку многие препараты выделяются с грудным молоком у человека, и вследствие возможности возникновения серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании младенцев, следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика.

Побочные действия

Данные о побочных эффектах основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами (≥ 20 %) являются: диарея, нейтропения, сыпь, скелетно-мышечная боль, кровотечения (например, кровоподтеки), тошнота, тромбоцитопения, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей и пирексия. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 (≥ 5 %) являются: нейтропения, лимфо цитоз, тромбоцитопения, пневмония, артериальная гипертензия и сыпь. Побочные действия, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями и побочные действия, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органными классами и с распределением по частоте возникновения. Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и Таблица 3. Побочные действия, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, и побочные действия, отмеченные в пострегистрационный период Системно-органный класс Частота Побочное действие Инфекции и инвазии Очень часто Пневмония1,2 Инфекции верхних дыхательных тей Инфекции кожи Часто Сепсис1,2 Инфекции мочевыводящих путей Синусит1 Нечасто Криптококковая инфекция1 Пневмоцистная инфекцияс1,2 Аспергиллез1 Реактивация гепатита В3 Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы) Часто Немеланомный рак кожи1

Базальноклеточная карцинома Плоскоклеточная кацинома Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто Нейтропения Тромбоцитопения Часто Фебрильная нейтропения Лейкоцитоз Лимфоцитоз Редко Лейкостаз Нарушения со стороны иммунной системы Часто Интерстициальные заболевания легких1,2,4 Нарушения со стороны метаболизма и питания Часто Гиперурикемия Нечасто Синдром лизиса опухоли4 Нарушения со стороны нервной системы Очень часто Головная боль Часто Периферическая нейропатия1,4 Головокржение Нечасто Острое нарушение мозгового кровообращения2,4 Транзиторная ишемическая атака4 Ишемический инсульт2'4 Нарушения со стороны органа зрения Часто Нечеткость изображения Нечасто Кровоизлияние в глаз1,2 Нарушения со стороны сердца Часто Фибрилляция предсердий Сердечная недостаточность1,5 Нечасто Желудочковая тахиаритмия1,5 Нарушения со стороны сосудов Очень часто Кровотечения1,2 Кровоподтеки1 Артериальная гипертензия1 Часто Носовое кровотечение Петехии Нечасто Субдуральная гематома2 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто Диарея Рвота Стоматит1 Тошнота Запор Диспепсия Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Нечасто Печеночная недостаточность1,2,4 Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Очень часто Сыпь1 Часто Крапивница4 Эритема4 Онихокпазия4 Нечасто Ангионевротическии отек4 Панникулит1,4 Нейтрофильный дерматоз1 Редко Синдром Стивенса- Джонсона4 Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани Очень часто Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль1 Общие нарушения и реакции в месте введения препарата Часто 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 4. Побочные действия, отмеченные с частотой ⩾ 10 % в ходе клинических исследований пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» Системно-органный класс Побочное действие Инфекции и инвазии Пневмония* Инфекции верхних дыхательных путей Сепсис* Нарушения со стороны обмена веществ 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 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Диарея Стоматит* Тошнота Запор Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Кровоподтеки* Сыпь* Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль* Общие нарушения и реакции в месте введения препарата Усталость Лихорадка Периферические отеки Повреждения, отравления и процедурные осложнения Падения * - включает несколько терминов нежелателых реакций

Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения побочных действий Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 8 % прекращали терапию вследствие возникновения побочных действий. Такие побочные действия включали пневмонию, сыпь, фибрилляцию предсердий, нейтропению, тромбоцитопению, кровотечения и диарею. Побочные действия, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 10 % пациентов. Пожилые пациенты Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, 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).

Передозировка

Данные о передозировке препаратом Имбрувика ограничены. В исследовании фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12,5 мг/кг/сут (1400 мг), максимальная переносимая доза не была достигнута. Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии.

Особые указания

Геморрагические осложнения Имеются сообщения о кровотечениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, на фоне тромбоцитопении 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 препаратом Имбрувика 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 Имбрувика. Необходимо отслеживать признаки и симптомы кровотечений. Применение таких добавок к пище, как рыбий жир и витамин Е, противопоказано. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. В исследования не включались

пациенты с врожденным геморрагическим диатезом. Лейскостаз У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечены единичные случаи лейкостаза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов (>400000/мкл) может повышать риск возникновения лейкостаза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом Имбрувика. Необходимо вести тщательно наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию. Инфекции У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения инфекций (включая сепсис, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и реактивации гепатита В неизвестного происхождения. 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. Цитопении У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения цитопений (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) Случаи ИЗЛ отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. При развитии таких симптомов необходимо приостановить терапию препаратом Имбрувика и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Сердечные аритмии и сердечная недостаточность У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, 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 Имбрувика 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 препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. Эффекты в отношении интервала QT В ходе клинических исследований препарат Имбрувика 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 короткого интервала QT или наличие в семейном анамнезе этого синдрома) необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Синдром лизиса опухоли Синдром лизиса опухоли (СЛО) отмечался во время терапии препаратом Имбрувика. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. Немеланомные злокачественные новообразования кожи У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи. Артериальная гипертензия У пациентов, получающих терапию препаратом Имбрувика, отмечалась артериальная гипертензия. Во время терапии препаратом Имбрувика необходимо регулярно измерять кровяное давление у пациентов, а также при необходимости инициировать или корректировать антигипертензивную терапию.У пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.