Инструкция по применению
Имбрувика капсулы 140мг N90

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Соединенные Штаты Америки
Производитель: Каталент Фарма Солюшн Сша
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ибрутиниб
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 140 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Ибрутиниб

Состав

на 1 капсулу: Активные вещества: ибрутиниб - 140 мг.Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 151.4 мг, кроскармеллоза натрия - 23 мг, натрия лаурилсульфат - 14 мг, магния стеарат - 1.6 мг.Состав оболочки капсул: титана диоксид, желатин, чернила Opacode; S-1-17822 и Opacode; S-1-17823.Состав чернил: глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле), 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 ч. 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. Концентрация ибрутиниба в плазме крови пропорционально увеличивается при повышении дозы до

840 мг. Равновесное значение AUC у пациентов при дозе 560 мг составляет 953±705 нг×ч/мл (среднее значение ± стандартное отклонение). 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 ч после завтрака с высоким содержанием жиров.РаспределениеОбратимое 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 в равновесном состоянии (Vd,ss) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (Vd,ss/F) составляет около 10 000 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 Css дигидродиольного метаболита сопоставима с таковой исходного препарата.По результатам исследований in vitro участие изофермента CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба составляет менее 2%. Кроме того, по данным исследования баланса масс у человека фармакокинетический профиль у пациентов со слабой и высокой активностью изофермента CYP2D6 (по данным генотипирования) был схож. Таким образом, у пациентов с различными генотипами изофермента CYP2D6 никакие меры предосторожности не требуются.ВыведениеКлиренс при в/в введении составлял 62 и 76 л/ч, натощак и после еды соответственно. В связи с сильным эффектом первого прохождения, кажущийся клиренс после приема внутрь составляет 2000 и 1000 л/ч, натощак и после еды соответственно.T1/2 ибрутиниба равен 4-6 ч.Наблюдаемый клиренс (Cl/F) составляет около 1000 л/ч. T1/2 ибрутиниба равен 4-6 ч.После однократного перорального приема [14C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев примерно 90% радиоактивных веществ экскретировалось в течение 168 ч, большая часть (80%) выводилась через кишечник, и менее 10% - почками.Неизмененный ибрутиниб составлял около 1% от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче, оставшуюся часть составляли метаболиты.Особые группы пациентовПациенты пожилого возраста (от 65 лет и старше)По результатам популяционного анализа фармакокинетики возраст не оказывает значимого влияния на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла.Дети (от 18 лет и младше) Исследований фармакокинетики препарата Имбрувика у пациентов в возрасте до 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% 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 (КК 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 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 печении 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 (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

— для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой;— для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом;— для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), которые получили, по крайней мере, один курс терапии или в качестве первой линии терапии у пациентов, непригодных для химиотерапии.

Способ применения и дозы

Внутрь.Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз/сут, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой; открывать, разламывать или разжевывать капсулы запрещается. Не допускается запивать препарат Имбрувика грейпфрутовым соком.Препарат Имбрувика следует продолжать принимать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.Рецидивирующая или рефрактерная лимфома из клеток мантийной зоныРекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии рецидивирующей или рефрактерной лимфомы из клеток мантийной зоны составляет 560 мг (4 капс. по 140 мг) 1 раз/сут.Хронический лимфоцитарный лейкоз и макроглобулинемия ВальденстремаРекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемия Вальденстрема составляет 420 мг (3 капс. по 140 мг) 1 раз/сут. Коррекция дозыВ случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A требуется коррекция дозы, поскольку

концентрация ибрутиниба может увеличиваться. Если у пациента необходимо совместное применение ибрутиниба и мощного ингибитора изофермента CYP3A (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол), и возможная польза перевешивает вероятный риск, то следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг или временно приостановить лечение (на срок не более 7 дней). В случае необходимости совместного применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изофермента CYP3A (например, вориконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил) следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP3A.В случае развития или усиления негематологической токсичности 3 степени и выше, нейтропении 3 степени и выше с инфекцией или лихорадкой или гематологической токсичности 4 степени терапию препаратом Имбрувика следует приостановить.После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто восстановление исходного значения), допускается возобновление приема препарата Имбрувика в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на 1 капсулу (на 140 мг/сут). При необходимости может быть рассмотрено второе снижение дозы еще на 140 мг. В случае персистирующих проявлений токсичности или их рецидива после двух снижений дозы следует отменить препарат Имбрувика.Пропуск дозыЕсли очередная доза препарата Имбрувика не будет принята в запланированное время, допускается ее прием как можно скорее в тот же день с возвращением к обычному расписанию приема препарата со следующего дня. Не допускается прием дополнительных капсул для восполнения пропущенных доз.Дети (от 18 лет и младше)Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей не оценивалась.Пациенты с нарушением функции почекИбрутиниб характеризуется минимальным почечным клиренсом. Отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Однако в клинических исследованиях препарата Имбрувика участвовали пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (КК более 30 мл /мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо обеспечивать адекватный уровень гидратации, а также на регулярной основе измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Сведения по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени, а также по пациентам, находящимся на диализе, отсутствуют.Пациенты с нарушением функции печениИбрутиниб метаболизируется в печени. По данным клинического исследования, у пациентов с нарушением функции печени показано повышение концентрации ибрутиниба в крови. Для пациентов с нарушением функции

печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 280 мг/сут (2 капсулы). Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 140 мг/сут (1 капсула). Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет появления признаков токсичности, и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы. Не рекомендуется применять препарат Имбрувика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью).Побочное действие

Противопоказания

— известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактоидными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме;— беременность;— период грудного вскармливания;— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены);— тяжелые нарушения функции почек;— тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью);— пациенты, находящиеся 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.С осторожностью следует применять у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина К, совместный прием с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов.Препарат Имбрувика следует применять с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьК настоящему моменту нет контролируемых исследований препарата Имбрувика у беременных женщин. По результатам исследований у животных, препарат Имбрувика способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин.Препарат Имбрувика не следует использовать во время беременности. Способные к деторождению женщины должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Имбрувика. Женщинам, использующим гормональный метод контрацепции, необходимо начать дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика, а также в течение 1 месяца после окончания терапии. Если данный препарат применяется во время беременности, или у пациентки наступила беременность во время терапии, ее

необходимо предупредить о возможном вреде для плода. Период времени после завершения терапии препаратом Имбрувика, после прохождения которого женщина может забеременеть без какого-либо вреда для плода, в настоящее время неизвестен. Мужчинам необходимо избегать зачатия ребенка во время терапии препаратом Имбрувика и в течение 3 месяцев после ее завершения.Эффекты ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучались у беременных крыс, получавших данный препарат перорально в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/сут. Применение ибрутиниба в дозе 80 мг/кг/сут (примерно в 14 раз выше AUC ибрутиниба и в 9.5 раз выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с соответствующими значениями у пациентов, получающих препарат в дозе 560 мг/сут) сопровождалось увеличением числа пост-имплантационных потерь плода и увеличением количества патологий развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). Ибрутиниб в дозе от 40 мг /кг/сут и выше (примерно в ≥5.6 раз выше AUC ибрутиниба и примерно в 4 раза выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с пациентами, получающими лечение в дозе 560 мг/сут) вызывал снижение массы плода.Ибрутиниб также применялся перорально у беременных кроликов в течение периода органогенеза в дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сут. При применении в дозах 15 мг/кг/сут и выше ибрутиниб вызывал пороки развития скелета (сращение сегментов грудины), а при применении в дозе 45 мг/кг/сут ибрутиниб увеличивал частоту возникновения пост-имплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сут (при этом концентрация ибрутиниба в крови примерно в 2 раза выше таковой у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, принимающих ибрутиниб в дозе 560 мг/сут, и примерно в 2.8 раз выше концентрации ибрутиниба в крови у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом или с макроглобулинемией Вальденстрема, принимающих ибрутиниб в дозе 420 мг/сут). Период грудного вскармливанияВ 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: нейтропения, анемия, диарея, скелетно-мышечная боль, инфекции верхних дыхательных путей, кровоподтеки, сыпь, рвота и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 (≥5%) являются: анемия, нейтропения, пневмония и тромбоцитопения. Побочные действия, связанные с терапией, проводимой по показанию лимфома из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз или макроглобулинемия Вальденстрема и побочные действия, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и < 1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных). В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности. Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения побочных действийСреди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика по показанию лимфома из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз или макроглобулинемия Вальденстрема, около 4% прекращали терапию вследствие возникновения побочных действий. Такие побочные действия включали инфекции и субдуральную гематому.Побочные действия, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 7% пациентов.Пожилые пациентыСреди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, 59% были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечались побочные действия степени 3 и выше (53% пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 42% более молодых пациентов). Побочными действиями степени 3 и выше, более часто наблюдавшимися у пожилых пациентов, являются: пневмония, фибрилляция предсердий и инфекции мочевыводящих путей.

Передозировка

Данные о передозировке препаратом Имбрувика ограничены. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12.5 мг/кг/сут (1400 мг), максимальная переносимая доза не была достигнута. Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии.

Взаимодействие с другими препаратами

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A. Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазмеСледует избегать совместного применения препарата Имбрувика и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A, поскольку данные лекарственные препараты способны повышать концентрацию ибрутиниба.В результате совместного применения кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) с ибрутинибом у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение концентрации ибрутиниба (Cmax и AUC0-last) в 29 и 24 раза соответственно. Максимальная наблюдавшаяся концентрация ибрутиниба (AUC) у 37 пациентов, получавших легкие и/или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, была максимум в 2 раза выше соответствующей концентрации у 76 больных, которые не получали сопутствующую терапию ингибиторами изофермента CYP3A. По результатам рассмотрения данных по клинической безопасности у 66 пациентов, получавших умеренные (n=47) или мощные (n=19) ингибиторы изофермента CYP3A не было выявлено значимого увеличения токсичности. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон и кобицистат) и с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (например, вориконазол, эритромицин, ампренавир, апренитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедарон). Если пациенту необходимо совместное применение ибрутиниба и мощного ингибитора изофермента CYP3A, и возможная польза перевешивает вероятный риск, то следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг или временно приостановить лечение (на срок не более 7 дней). В случае необходимости совместного применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изофермента CYP3A следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP3A. Не требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабым ингибитором изофермента CYP3A. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно инструкции. Во время терапии препаратом Имбрувика следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и померанцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A.Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазмеВ результате совместного применения препарата Имбрувика с мощными индукторами изофермента CYP3A наблюдается снижение концентрации ибрутиниба в плазме примерно на 90%.Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными

индукторами изофермента CYP3A (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum). Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A.Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутинибаПо результатам исследований in vitro ибрутиниб является слабым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5, и не показывает зависимого от времени ингибирования CYP450. Дигидродиольный метаболит ибрутиниба является слабым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6. Как ибрутиниб, так и его дигидродиольный метаболит в условиях in vitro обладали не более чем слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов CYP450. Таким образом, клинически значимое взаимодействие препарата Имбрувика с другими лекарственными препаратами, в метаболизме которых могут участвовать изоферменты CYP450, маловероятно.По результатам исследований in vitro ибрутиниб не является субстратом P-гликопротеина или других основных транспортеров, за исключением OCT2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами P-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами P-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы P-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в ЖКТ, субстраты P-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 ч до или после приема препарата Имбрувика. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатин).

Особые указания

Геморрагические осложненияИмеются сообщения о геморрагических осложнениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, с тромбоцитопенией и без нее. Они включали как незначительные геморрагические эпизоды, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые геморрагические осложнения (некоторые из них являлись фатальными), включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.Из исследований II и III фазы препарата Имбрувика исключались пациенты, которым требовалась терапия

варфарином или другими антагонистами витамина К. Варфарин и другие антагонисты витамина К не следует применять в сочетании с препаратом Имбрувика. Необходимо избегать употребления таких пищевых добавок, как рыбий жир и препараты витамина Е. При применении препарата Имбрувика у пациентов, которым требуется назначение других антикоагулянтов или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов, может увеличиваться риск возникновения кровотечений. В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.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. ЛейкостазУ пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечены единичные случаи лейкостаза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов (>400 000/мкл) может повышать риск возникновения лейкостаза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом Имбрувика. Необходимо вести тщательно наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию.ИнфекцииУ 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. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии неизвестного происхождения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления симптомов (лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания), а также проводить надлежащую терапию по показаниям. ЦитопенииУ пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения цитопений (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови.Фибрилляция предсердийФибрилляция и трепетание предсердий отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений и с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Необходимо проводить периодическое наблюдение за пациентами на предмет наличия фибрилляции предсердий. Необходимо проводить оценку состояния здоровья пациентов (в т.ч. ЭКГ по показаниям), у которых появляются аритмические симптомы (например, ощущение сердцебиения, предобморочное головокружение) или впервые выявляется одышка. В случае продолжающейся фибрилляции предсердий необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы.Эффекты в отношении интервала QTВ 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 укороченного интервала QT или наличие в семейном анамнезе этого синдрома) необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов.Вторые первичные злокачественные новообразованияУ пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались отдельные случаи возникновения вторых первичных злокачественных новообразований, преимущественно – рак кожи.Синдром лизиса опухолиСиндром лизиса опухоли отмечался во время терапии препаратом Имбрувика. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмамиУ пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. Инструкция по утилизацииНеиспользованный препарат необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов.

Условия хранения

В защищенном от солнца помещении