

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

Ибрутиниб-АМЕДАРТ, 140 мг, капсулы.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: ибрутиниб.

Каждая капсула содержит 140 мг ибрутиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

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

Препарат Ибрутиниб-АМЕДАРТ показан для лечения взрослых пациентов с:

- рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой;
- хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов;
- макроглобулинемией Вальденстрема;
- лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии;
- хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Терапия препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ может быть назначена только врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат Ибрутиниб-АМЕДАРТ следует продолжать принимать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

**Режим дозирования**

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

Рекомендуемая доза препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациентов с

лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

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

Рекомендуемая доза препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки.

При хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов (в качестве монотерапии или в комбинации с анти-CD20-направленной терапией (с ритуксимабом или с обинутумабом, 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 Ибрутиниб-АМЕДАРТ можно назначать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. В комбинации с венетоклаксом препарат Ибрутиниб-АМЕДАРТ следует назначать в качестве монотерапии в течение 3 циклов (1 цикл составляет 28 дней), с последующими 12 циклами терапии препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ совместно с венетоклаксом.

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

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

*Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»*

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

Когда пациенту более не требуется терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина», прием препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ 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 4.5).

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

После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто разрешение), следует возобновить терапию препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ 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 Ибрутиниб-АМЕДАРТ (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 терапию в дозе 560 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки
	Третий	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки
	Четвертый	Отменить препарат Ибрутиниб-АМЕДАРТ	

\* 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 140 мг.

Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, связанных с сердечной недостаточностью, описаны в Таблице 2.

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

Явления	Эпизод	Модификация дозы	Модификация дозы разрешения у
---------	--------	------------------	-------------------------------

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

\* Перед возобновлением терапии следует оценить соотношение риска и пользы.

### *Пропуск дозы*

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Ибрутиниб характеризуется минимальным почечным клиренсом. Отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Однако в клинических исследованиях ибрутиниба участвовали пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо обеспечивать адекватный уровень гидратации, а также на регулярной основе измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Сведения по пациентам с

нарушением функции почек тяжелой степени, а также по пациентам, находящимся на диализе, отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### Дети (от 18 лет и младше)

Безопасность и эффективность препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

#### Способ применения

Внутрь.

Препарат Ибрутиниб-АМЕДАРТ 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 Ибрутиниб-АМЕДАРТ не допускается запивать грейпфрутовым соком.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к ибрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6);
- Совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е.

### **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 из них являлись летальными), включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

В исследовании функции тромбоцитов *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов. Применение антикоагулянтов или антиагрегантов совместно с ибрутинибом увеличивает риск значимых кровотечений. При совместном применении с антикоагулянтами риск выше, чем при совместном применении с антиагрегантами. Необходимо оценивать риски и пользу применения антикоагулянтов или антиагрегантов при совместном применении с ибрутинибом. Необходимо отслеживать признаки и симптомы кровотечений.

Совместное применение ибрутиниба с варфарином, другими антагонистами витамина К, а также с такими добавками к пище, как рыбий жир и витамин Е, противопоказано.

Терапию ибрутинибом следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения.

В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.

#### Лейкоцитоз

У пациентов, принимавших ибрутиниб, отмечены единичные случаи лейкоцитоза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов ( $> 400\,000/\text{мкл}$ ) может повышать риск возникновения лейкоцитоза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии ибрутинибом. Необходимо вести тщательно 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.

#### Цитопении

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

#### Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)

Случаи ИЗЛ отмечались у пациентов, принимавших ибрутиниб. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. При развитии таких симптомов необходимо приостановить терапию ибрутинибом и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии ибрутинибом и следовать указаниями 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 тахикардии и сердечная недостаточность отмечались в особенности у пациентов с острыми инфекциями или с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, включая гипертензию, сахарный диабет и с сердечными аритмиями в анамнезе.

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

#### Эффекты в отношении интервала QT

В ходе клинических исследований ибрутиниб вызывал незначительное укорочение интервала QTcF (в среднем на 7,5 мсек). Механизм, лежащий в основе этого явления, и его значимость для безопасности препарата неизвестны. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc (например, врожденный синдром 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 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 ибрутинибом необходимо регулярно измерять кровяное давление у пациентов, а также при необходимости инициировать или корректировать антигипертензивную терапию.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A4.

#### Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Следует избегать совместного применения препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, поскольку умеренные и мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 способны повышать концентрацию ибрутиниба.

#### *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4*

В результате совместного применения кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) с ибрутинибом у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение экспозиции ибрутиниба ( $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\text{last}}$ ) в 29 и 24 раза соответственно. В исследовании взаимодействия между лекарственными препаратами у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с вориконазолом увеличивало  $C_{\max}$  и AUC ибрутиниба в 6,7 и 5,7 раза соответственно. В клинических исследованиях максимальная наблюдавшаяся концентрация ибрутиниба (AUC) у 37 пациентов, получавших легкие и/или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, была максимум в 2 раза выше соответствующей концентрации у 76 больных, которые не получали сопутствующую терапию ингибиторами изофермента CYP3A4. По результатам



рассмотрения данных по клинической безопасности у 66 пациентов, получавших умеренные ( $n = 47$ ) или мощные ( $n = 19$ ) ингибиторы изофермента CYP3A4 не было выявлено значимого увеличения токсичности. Вориконазол и позаконазол могут применяться совместно с препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ при соблюдении рекомендаций по дозированию, указанных в Таблице 3. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба со всеми остальными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон и кобицистат), а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы, указанным в Таблице 3.

#### *Умеренные и слабые ингибиторы изофермента CYP3A4*

У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с ингибитором изофермента CYP3A4 эритромицином увеличивало  $C_{max}$  и AUC ибрутиниба в 3,4 и 3,0 раза соответственно. Если показан прием умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 (например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедазон) следует уменьшить дозу препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ, согласно рекомендациям по коррекции дозы, указанным в Таблице 3.

Не требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно инструкции. Во время терапии препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и помаранцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.

**Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы**

Группа пациентов	Препарат, применяемый совместно с препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ	Рекомендуемая доза препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4*
Пациенты с В-клеточными злокачественными опухолями	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг или 560 мг 1 раз в сутки, согласно показанию к применению. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы	280 мг 1 раз в сутки.

	изофермента СУР3А4	
	Вориконазол, Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента СУР3А4 Позаконазол в более высоких дозах**	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СУР3А4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента СУР3А4, то необходимо уменьшить дозу препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента СУР3А4.
Пациенты с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»	Слабые ингибиторы изофермента СУР3А4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента СУР3А	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Вориконазол, Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	280 мг 1 раз в сутки.
	Позаконазол в более высоких дозах**	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента СУР3А4	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СУР3А4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и

		необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо уменьшить дозу препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4.
<p>* – следует наблюдать за нежелательными явлениями препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ и при необходимости приостанавливать терапию или проводить коррекцию дозы.</p> <p>** – 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.</p>		

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

#### Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме

В результате совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 снижение концентрации ибрутиниба в плазме может составлять до 90 %.

Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)). 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 не более, чем слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов CYP450. Однако в исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями ибрутиниб при однократном приеме в дозе 560 мг не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама. В ходе того же исследования терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки в течение 2 недель не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама и субстрата CYP2B6 бупропиона.

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина или других основных транспортеров, за исключением OCT2. Дигидродиольный метаболит

и другие метаболиты являются субстратами Р-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема ибрутиниба. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатин).

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Способные к деторождению женщины должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ, 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 Ибрутиниб-АМЕДАРТ, после прохождения которого женщина может забеременеть без какого-либо вреда для плода, в настоящее время неизвестен.

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

##### Беременность

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

Препарат Ибрутиниб-АМЕДАРТ 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 вследствие возможности возникновения серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании младенцев, следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Ибрутиниб-АМЕДАРТ.

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

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

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

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

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

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-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 ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ). 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 пострегистрационный период

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония <sup>1,2</sup> Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции кожи <sup>1</sup>
	Часто	Сепсис <sup>1,2</sup> Инфекции мочевыводящих путей Синусит <sup>1</sup>
	Нечасто	Криптококковая инфекция <sup>1</sup> Пневмоцистная инфекция <sup>1,2</sup> Аспергиллез <sup>1</sup>

		Реактивация гепатита В <sup>3</sup>
Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Немеланомный рак кожи <sup>1</sup> Базальноклеточная карцинома Плоскоклеточная карцинома
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 легких <sup>1,2,4</sup>
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперурикемия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли <sup>4</sup>
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Периферическая нейропатия <sup>1,4</sup> Головокружение
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения <sup>2,4</sup> Транзиторная ишемическая атака <sup>4</sup> Ишемический инсульт <sup>2,4</sup>
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость изображения
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз <sup>1,2</sup>
Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция предсердий Сердечная недостаточность <sup>1,5</sup>
	Нечасто	Желудочковая тахикардия <sup>1,5</sup>
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения <sup>1,2</sup> Кровоподтеки <sup>1</sup> Артериальная гипертензия <sup>1</sup>
	Часто	Носовое кровотечение Петехии
	Нечасто	Субдуральная гематома <sup>2</sup>
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея Рвота Стоматит <sup>1</sup> Тошнота Запор Диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Печеночная недостаточность <sup>1,2,4</sup>
Нарушения со стороны кожи и подкожных	Очень часто	Сыпь <sup>1</sup>
	Часто	Крапивница <sup>4</sup>

тканей		Эритема <sup>4</sup> Онихоклазия <sup>4</sup>
	Нечасто	Ангионевротический отёк <sup>4</sup> Панникулит <sup>1,4</sup> Нейтрофильный дерматоз <sup>1</sup>
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона <sup>4</sup>
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль <sup>1</sup>
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка Периферические отеки

<sup>1</sup> – включает несколько терминов нежелательных реакций

<sup>2</sup> – включает смертельные исходы

<sup>3</sup> – выбран термин низкого уровня

<sup>4</sup> – спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода

<sup>5</sup> – 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	Гипокалиемия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Стоматит* Тошнота Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки* Сыпь*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость Лихорадка Периферические отеки
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения

\* - включает несколько терминов нежелательных реакций

#### Описание отдельных нежелательных реакций

*Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения НР*



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

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

#### *Пожилые пациенты*

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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

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

#### **Российская Федерация**

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Данные о передозировке ибрутинибом 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.

##### Лечение

Специфичный антидот для препарата Ибрутиниб-АМЕДАРТ 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: L01XE27

#### Механизм действия

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ТКБ). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ТКБ, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ТКБ, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы антигенных рецепторов В-клеток (BCR) и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов.

Ключевая роль ТКБ в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии. По результатам доклинических исследований ибрутиниб ингибирует пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток *in vivo*, а также миграцию клеток и их адгезию к субстратам *in vitro*.

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

#### Лимфоцитоз

В начале терапии у большинства пациентов (66 %) с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, получавших монотерапию ибрутинибом, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. на 50 % и более от исходного уровня и с абсолютными значениями 5000/мкл и более), часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии. Этот эффект также наблюдался у некоторых пациентов (35 %) с лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших ибрутиниб. Наблюдаемый лимфоцитоз является отражением фармакодинамического эффекта, и его не следует расценивать как прогрессирование заболевания при отсутствии

других клинических проявлений. При обоих заболеваниях лимфоцитоз обычно развивается в течение первых месяцев лечения ибрутинибом, и обычно разрешается с медианой 8 и 14 недель у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом/ лимфомой из малых лимфоцитов соответственно (значения времени разрешения лимфоцитоза составляли от 0,1 до 104 недель).

При применении ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/ лимфомой из малых лимфоцитов в составе комбинированной терапии с бендамустином и ритуксимабом или с обинутузумабом лимфоцитоз отмечался редко (у 7 % пациентов в группе, принимавшей ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6 % пациентов в группе, принимавшей плацебо + бендамустин + ритуксимаб; и у 7 % пациентов в группе, принимавшей ибрутиниб + обинутузумаб по сравнению с 1 % пациентов в группе, принимавшей хлорамбуцил и обинутузумаб). При применении ибрутиниба в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с ранее нелеченой мантийноклеточной лимфомой лимфоцитоз отмечался у 5 % пациентов в группе ибрутиниба + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 4 % в группе плацебо + бендамустин + ритуксимаб. Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получавших ибрутиниб.

#### Агрегация тромбоцитов *in vitro*

В исследовании *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов в образцах из группы субъектов с наличием нарушения функции почек или получающих варфарин и из группы здоровых субъектов. Величина ингибирования индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов в группе субъектов, получающих аспирин, была ниже, так как в этой группе индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов была понижена без участия ибрутиниба. Ибрутиниб не продемонстрировал значимого ингибирования агрегации тромбоцитов, связанной с 4 агонистами аденозиндифосфатом (АДФ), арахидоновой кислотой, ристоцетином и тромбиновым рецептором-активатором пептида 6 (TRAP-6) в данных группах субъектов и у здоровых субъектов.

#### Эффекты в отношении интервала QT/QTc и сердечной электрофизиологии

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QTc оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QTc до клинически значимой величины. Наибольшее значение верхней границы двухстороннего 90 % доверительного интервала для средней разницы между ибрутинибом и плацебо составило менее 10 мс.

Также наблюдалось зависимость от концентрации уменьшение интервала QTc (- 5,3 мс; 90 % доверительный интервал от -9,4 мс до -1,1 мс при  $C_{\max}$  719 нг/мл после приема супратерапевтической дозы 1680 мг), которое не являлось клинически значимым.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) 1–2 часа. Абсолютная биодоступность натошак ( $n = 8$ ) составляла 2,9 % (90 % доверительный интервал для значений от 2,1 % до 3,9 %) и это значение удваивалось при приеме с пищей. У пациентов с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями отсутствуют значимые отличия фармакокинетики ибрутиниба. 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  $953 \pm 705$  нг\*ч/мл (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение); при дозе 420 мг у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов –  $732 \pm 521$  нг\*ч/мл ( $680 \pm 517$  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» –  $1159 \pm 583$  нг\*ч/мл. Прием ибрутиниба натошак приводил к уменьшению его экспозиции ( $AUC_{\text{last}}$ ) до уровня 60 % от концентрации при приеме за 30 минут до еды, через 30 минут после еды или через 2 часа после завтрака с высоким содержанием жиров.

### Распределение

Обратимое связывание ибрутиниба с белками плазмы человека *in vitro* составило 97,3 %, при этом в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл зависимость от концентрации отсутствовала. Объем распределения ( $V_d$ ) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{d,ss}/F$ ) составляет около 10000 л.

### Биотрансформация

Ибрутиниб метаболизируется преимущественно изоформой CYP3A4/5 цитохрома P450 с образованием преимущественно дигидродиольного метаболита, ингибирующая активность которого в отношении ТКБ примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Системная равновесная экспозиция 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.

#### Элиминация

Клиренс при внутривенном введении составлял 62 и 76 л/ч, натощак и после еды соответственно.

В связи с сильным эффектом первого прохождения, кажущийся клиренс после приема внутрь составляет 2000 и 1000 л/ч, натощак и после еды соответственно.

Период полувыведения ибрутиниба равен 4–6 часам.

После однократного перорального приема [ $^{14}\text{C}$ ]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев примерно 90 % радиоактивных веществ экскретировалось в течение 168 часов, большая часть (80 %) выводилась через кишечник, и менее 10 % – почками. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1 % от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче, оставшуюся часть составляли метаболиты.

#### Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)

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.

#### Влияние пола

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

#### Печеночная недостаточность

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших ибрутиниб натощак в дозе 140 мг.  $\text{AUC}_{\text{last}}$  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. Экспозиция 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 ( $\text{AUC}_{\text{unbound, last}}$ ) увеличивается примерно в 4,1, 9,8 и 13 раз у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

#### Почечная недостаточность

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

#### Дети

Исследований фармакокинетики ибрутиниба у пациентов младше 18 лет не проводилось.

### **5.3. Данные о доклинической безопасности**

Эффекты ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучались у беременных крыс, получавших данный препарат перорально в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/сут. Применение ибрутиниба в дозе 80 мг/кг/сут (примерно в 14 раз выше AUC ибрутиниба и в 9,5 раз выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с соответствующими значениями у пациентов, получающих препарат в дозе 560 мг в сутки) сопровождалось увеличением числа постимплантационных потерь плода и увеличением количества патологий развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). Ибрутиниб в дозе от 40 мг/кг/сут и выше (примерно в  $\geq 5,6$  раз выше AUC ибрутиниба и примерно в 4 раза выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с пациентами, получающими лечение в дозе 560 мг в сутки) вызывал снижение массы плода.

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

#### 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.

В исследованиях на бактериях, клетках млекопитающих или у мышей ибрутиниб не обладал генотоксическим действием.

#### 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**

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Твердая желатиновая капсула

Желатин

Титана диоксид (E171)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °C.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 90 или 120 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена с осушителем или без него, с защитой от детей или без нее, с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата**

Особые требования отсутствуют.



**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ», Россия

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел: +7 (495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ», Россия

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел: +7 (495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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