

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ІБРУТИНІБ (IBRUTINIB)

**Склад:**

діюча речовина: ibrutinib.

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази.  
Код АТХ L01X E.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Ібрутиніб – потужний низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази Брутона (ВТК). Ібрутиніб формує ковалентний зв'язок із цистеїновим залишком (Cys 481) в активному центрі ВТК, що призводить до стійкого пригнічення ферментативної активності. Тирозинкіназа Брутона, представник сімейства кіназ Tec, є важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, що починаються з антигенних рецепторів В-клітин (BCR) та цитокінових рецепторів. Сигнальний шлях BCR задіяний у патогенезі деяких В-клітинних злоякісних пухлин, включаючи мантійноклітинну лімфому (МКЛ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), фолікулярну лімфому та хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ). Ключова роль ВТК в сигнальній активності В-клітинних поверхневих рецепторів призводить до активації сигнальних шляхів, необхідних для міграції В-клітин, їх хемотаксису та адгезії. Доклінічні дослідження продемонстрували пригнічення ібрутинібом проліферації та виживання злоякісних В-клітин *in vivo*, а також міграцію клітин та їх адгезію до субстратів *in vitro*.

*Лімфоцитоз.* На початку терапії у більшості пацієнтів (75 %) з ХЛЛ, що отримували лікування препаратом Ібрутиніб, спостерігалось оборотне збільшення кількості лімфоцитів (на  $\geq 50$  % від вихідного рівня з абсолютними значеннями вище 5000/мкл), що супроводжувалося зменшенням лімфаденопатії. Цей ефект також спостерігався у третини пацієнтів з рецидивом МКЛ або відсутністю відповіді на попереднє лікування, що отримували препарат Ібрутиніб. Виявлений лімфоцитоз є результатом фармакодинамічної дії препарату, тому його не слід вважати прогресуванням захворювання у разі відсутності інших клінічних проявів. При обох захворюваннях лімфоцитоз звичайно розвивався протягом перших кількох тижнів застосування препарату Ібрутиніб (медіана – 1,1 тижня) та зазвичай зникав з медіаною 8 тижнів у пацієнтів з МКЛ та 18,7 тижня у пацієнтів з ХЛЛ. У деяких пацієнтів спостерігалось значне збільшення кількості циркулюючих лімфоцитів ( $> 400000$ /мкл).

У пацієнтів, що отримували препарат Ібрутиніб для лікування макроглобулінемії Вальденстрема (МВ), лімфоцитоз не спостерігався.

*Клінічна ефективність і безпека лікування МКЛ.*

Клінічну ефективність і безпеку препарату Ібрутиніб у пацієнтів з рецидивом МКЛ або відсутністю відповіді на попереднє лікування оцінювали в одному відкритому багатоцентровому дослідженні II фази у 111 хворих. Середній вік пацієнтів становив 68 років (у діапазоні від 40 до 84 років), 77 % були чоловічої статі, 92 % – європеїдної раси. Пацієнти із загальним станом  $\geq 3$  за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG) були виключені з

дослідження. Медіана часу з моменту встановлення діагнозу складала 42 місяці, середня кількість курсів попереднього лікування – 3 (в діапазоні від 1 до 5 курсів), в тому числі 35 % пацієнтів попередньо отримували високодозову хіміотерапію, 43 % – бортезоміб, 24 % – леналідомід, а 11 % отримували трансплантацію аутологічних або алогенних стовбурових клітин. На початку дослідження 39 % пацієнтів мали велику пухлинну масу (“bulky disease”) ( $\geq 5$  см), 49 % – високий бал ризику за спрощеною шкалою міжнародного прогностичного індексу для МКЛ (МІРІ) та 72 % – прогресуючу стадію захворювання (із екстранодальним ураженням та/або залученням кісткового мозку) при скринінгу.

Препарат Ібрутиніб призначали перорально в дозі 560 мг один раз на день до прогресування захворювання або досягнення неприйняттого ступеня токсичності. Відповідь пухлини на лікування оцінювали згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи (IWG) для неходжкінських лімфом (НХЛ). Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні була загальна відповідь на лікування (ЗВЛ), результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Загальна відповідь на лікування (ЗВЛ) та тривалість відповіді (ТВ) у пацієнтів з рецидивом МКЛ або відсутністю відповіді на попереднє лікування (N = 111)

ЗВЛ (%)	67,6
95 % ДІ (%)	(58,0; 76,1)
ПВ (%)	20,7
ЧВ (%)	46,8
Середня ТВ (ПВ + ЧВ) (місяців)	17,5 (15,8; НД)
Середній час досягнення початкової відповіді, місяців (діапазон)	1,9 (1,4-13,7)
Середній час досягнення ПВ, місяців (діапазон)	5,5 (1,7; 11,5)

ПВ – повна відповідь; ЧВ – часткова відповідь; НД – не досягнуто; ДІ – довірчий інтервал.

Дані ефективності лікування додатково оцінювались незалежним наглядовим комітетом (IRC), за оцінкою якого ЗВЛ складала 69 %, повна відповідь (ПВ) – 21 %, часткова відповідь (ЧВ) – 48 %, медіана ТВ – 19,6 місяця.

Загальна відповідь на терапію препаратом Ібрутиніб не залежала від попереднього лікування, включаючи лікування бортезомібом і леналідомідом, або факторів ризику/прогностичних факторів на початку лікування, наявності великої пухлинної маси, а також статі чи віку.

#### *Клінічна ефективність і безпека лікування ХЛЛ.*

##### Пацієнти, що раніше не отримували лікування ХЛЛ.

Було проведено рандомізоване багатоцентрове відкрите дослідження III фази серед пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування, віком від 65 років: застосування Імбрувікі досліджували у порівнянні із хлорамбуцилом. Критерієм включення для пацієнтів 65-70 років була наявність супутнього захворювання, що не давало можливості застосовувати хіміо-імунотерапію першої лінії: флударабін, циклофосфамід та ритуксимаб. Пацієнти (n = 269) були рандомізовані 1 : 1; перша група отримувала препарат Ібрутиніб у дозі 420 мг на добу до прогресування захворювання або до досягнення неприйняттого ступеня токсичності, друга група отримувала хлорамбуцил у початковій дозі 0,5 мг/кг у дні 1-й та 15-й кожного 28-денного циклу тривалістю максимум 12 циклів, допускалося індивідуальне підвищення дози до 0,8 мг/кг, спираючись на переносимість. Після підтвердженого прогресування захворювання пацієнтів, які отримували хлорамбуцил, переводили на лікування ібрутинібом.

Середній вік пацієнтів становив 73 роки (у діапазоні від 65 до 90 років), 63 % були чоловічої статі, 91 % – європеїдної раси. 91 % пацієнтів мали загальний стан 0 або 1 за шкалою ECOG на

початку лікування, 9 % – 2. На початку дослідження 45 % пацієнтів мали III або IV стадію захворювання за класифікацією Rai, 35 % пацієнтів – принаймні одну пухлину  $\geq 5$  см, у 39 % пацієнтів була анемія, у 23 % – тромбоцитопенія, у 65 % – підвищений рівень  $\beta 2$ -мікроглобуліну  $> 3500$  мкг/л, у 47 % кліренс креатиніну становив  $< 60$  мл/хв. 20 % пацієнтів мали делецію 11q.

Вживаність без прогресування (ВБП) відповідно до оцінки IRC згідно з критеріями Міжнародного семінару з ХЛЛ (IWCLL) продемонструвала у 84 % пацієнтів в групі лікування препаратом Ібрутиніб статистично значуще зниження ризику смерті або прогресування захворювання. Результати дослідження ефективності наведені в таблиці 2.

Також спостерігалось статистично значуще стійке підвищення рівня тромбоцитів та гемоглобіну у групі пацієнтів, які отримували препарат Ібрутиніб, на відміну від групи хлорамбуцилу. У пацієнтів із нейтропеніями на початку спостерігалось стійке покращення таких гематологічних показників: тромбоцити 77,1 % проти 42,9 %; гемоглобін 84,3 % проти 45,5 % у групі ібрутинібу та хлорамбуцилу відповідно.

Таблиця 2. Ефективність у пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування.

Кінцева точка	Ібрутиніб N = 136	Хлорамбуцил N = 133
Середня виживаність без прогресування <sup>a</sup>		
Кількість випадків (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Медіана часу (95 % ДІ), місяці	Не досягнута	18,9 (14,1, 22,0)
Відносний ризик (95 % ДІ)	0,161 (0,091, 0,283)	
Загальна відповідь на лікування <sup>a</sup> (ПВ + ЧВ)	82,4 %	35,3 %
p-величина	$< 0,0001$	
Загальна виживаність <sup>b</sup>		
Кількість летальних наслідків (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
ВР (95 % ДІ)	0,163 (0,048, 0,558)	

<sup>a</sup> Відповідно до оцінки IRC, медіана спостереження – до 18,4 місяця;

<sup>b</sup> Медіана загальної виживаності (ЗВ) не досягнута у обох групах; для ЗВ  $p < 0,0005$ .

#### Пацієнти, які отримали щонайменше одну лінію терапії ХЛЛ.

Клінічну ефективність і безпеку препарату Ібрутиніб для пацієнтів з ХЛЛ оцінювали в одному неконтрольованому дослідженні і одному рандомізованому контрольованому дослідженні. Відкрите багатоцентрове дослідження включало 51 пацієнта з рецидивною або резистентною ХЛЛ, які отримували 420 мг ібрутинібу один раз на день. Препарат Ібрутиніб приймали до прогресування захворювання або до досягнення неприйнятного ступеня токсичності. Середній вік пацієнтів склав 68 років (у діапазоні від 37 до 82 років), медіана часу з моменту встановлення діагнозу становила 80 місяців, середня кількість попередніх курсів лікування – 4 (в діапазоні від 1 до 12 курсів), у тому числі 92,2 % пацієнтів попередньо отримували лікування нуклеозидними аналогами, 98,0 % – ритуксимабом, 86,3 % – терапію алкілаторами, 39,2 % – бендамустином, 19,6 % – офатумумабом. На початку дослідження 39,2 % пацієнтів мали IV стадію захворювання за класифікацією Rai, 45,1 % – велику пухлинну масу (“bulky disease”) ( $\geq 5$  см), 35,3 % – делецію 17p та 31,4 % – делецію 11q.

ЗВЛ оцінювали дослідники та незалежний наглядовий комітет за критеріями міжнародного семінару 2008 з ХЛЛ (IWCLL). У середині спостереження через 16,4 місяця, за оцінкою IRC, рівень ЗВЛ у 51 пацієнта становив 64,7 % (95 % ДІ: 50,1 %, 77,6 %), у всіх пацієнтів відповідь

була частковою. ЗВЛ з урахуванням пацієнтів з ЧВ та лімфоцитозом складала 70,6 %. Медіана часу до досягнення відповіді становила 1,9 місяця, значення ТВ коливалися від 3,9 до 24,2 місяця, середньої ТВ досягнуто не було.

Рандомізоване багатоцентрове відкрите дослідження III фази з вивчення дії препарату Ібрутиніб у порівнянні з офатумумабом проводили за участю пацієнтів з рецидивною або резистентною ХЛЛ. Пацієнти (n = 391) були рандомізовані 1:1 для отримання препарату Ібрутиніб 420 мг щодня до прогресування захворювання або до досягнення неприйняттого ступеня токсичності та офатумумабу до 12 доз (300/2000 мг). П'ятдесят сім пацієнтів, рандомізованих для отримання офатумумабу, перейшли після прогресування захворювання в групу препарату Ібрутиніб. Середній вік пацієнтів склав 67 років (діапазон від 30 до 88 років), 68 % були чоловічої статі, 90 % – європеїдної раси. Всі пацієнти мали загальний стан 0 або 1 за шкалою ECOG на початку лікування. Медіана часу з моменту встановлення діагнозу складала 91 місяць, а середня кількість попередніх курсів лікування – 2 (у діапазоні від 1 до 13 курсів). На початку лікування 58 % пацієнтів мали принаймні одну пухлину  $\geq 5$  см. 32 % пацієнтів мали делецію 17p, а 31 % – делецію 11q.

Виживаність без прогресування (ВБП) відповідно до оцінки IRC згідно з критеріями IWCLL продемонструвала у 78 % пацієнтів в групі лікування препаратом Ібрутиніб статистично значуще зниження ризику смерті або прогресування захворювання. Аналіз загальної виживаності (ЗВ) продемонстрував у 57 % пацієнтів в групі лікування препаратом Ібрутиніб статистично значуще зниження ризику смерті. Результати дослідження ефективності наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Ефективність у пацієнтів з ХЛЛ

Кінцева точка	Ібрутиніб N = 195	Офатумумаб N = 196
Середня виживаність без прогресування	Не досягнуто	8,1 місяця
	BP = 0,215 (95 % ДІ: 0,146; 0,317)	
Загальна виживаність <sup>a</sup>	BP = 0,434 (95 % ДІ: 0,238; 0,789)	
	BP = 0,387 (95 % ДІ: 0,216; 0,695)	
Загальна відповідь на лікування (%)	42,6	4,1
Загальна відповідь на лікування, включаючи ЧВ з лімфоцитозом (%)	62,6	4,1

BP – відносний ризик, розрахований за кривими виживаності.

<sup>a</sup> Медіана ЗВ не досягнута в обох групах лікування.

Ефективність була подібною у всіх підгрупах пацієнтів, в тому числі у пацієнтів з делецією 17p, заздалегідь встановленим фактором стратифікації.

*Клінічна ефективність і безпека лікування макроглобулінемії Вальденстрема (МВ).*

Клінічну ефективність і безпеку препарату Ібрутиніб для пацієнтів з МВ (лімфоплазмочитарною лімфоною із секрецією імуноглобуліну М (IgM)) оцінювали у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 63 пацієнтів, які вже отримували лікування. Середній вік пацієнтів становив 63 роки (у діапазоні від 44 до 86 років), 76 % пацієнтів були чоловічої статі, 95 % пацієнтів – європеїдної раси. Всі пацієнти мали загальний стан 0 або 1 за шкалою ECOG на початку лікування. Медіана часу з моменту встановлення діагнозу складала 74 місяці, а середня кількість попередніх курсів лікування – 2 (у діапазоні від 1 до 11 курсів). На початку лікування середня концентрація IgM становила 3,5 г/дл, у 60 % пацієнтів була анемія (рівень гемоглобіну  $\leq 11$  г/дл).

Імбрувіку застосовували перорально у дозах 420 мг один раз на добу до прогресування захворювання або до досягнення неприйнятної ступеня токсичності. Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні була загальна відповідь на лікування (ЗВЛ). Відповідь пухлини на лікування та тривалість відповіді, які оцінювали за критеріями третього міжнародного семінару з макроглобулінемії Вальденстрема, та наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Загальна відповідь на лікування (ЗВЛ) та тривалість відповіді (ТВ) у пацієнтів з МВ (N = 63)

ЗВЛ (%)	87,3
95 % ДІ (%)	(76,5; 94,4)
ддЧВ (%)	14,3
ЧВ (%)	55,6
МВ (%)	17,5
Середня ТВ (місяців)	НД (0,03+, 18,8+)

ДІ – довірчий інтервал, ддЧВ – дуже добра часткова відповідь, ЧВ – часткова відповідь; МВ – мінімальна відповідь, НД – не досягнуто.

Середня тривалість до досягнення відповіді становила 1,0 місяця (діапазон: 0,7-13,4 місяця). Дані ефективності лікування додатково оцінювались незалежним наглядовим комітетом (IRC), за оцінкою якого ЗВЛ склала 83 %, дуже добра часткова відповідь (ддЧВ) – 11 %, часткова відповідь (ЧВ) – 51 %.

#### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Ібрутиніб після перорального застосування швидко всмоктується з медіаною  $T_{max}$  1-2 години. Абсолютна біодоступність натще становила 2,9 % (90 % довірчий інтервал (ДІ) = 2,1-3,9) та збільшувалася вдвічі при прийомі разом з їжею. Фармакокінетика ібрутинібу не має суттєвих відмінностей у пацієнтів з різними В-клітинними злоякісними новоутвореннями. Концентрація ібрутинібу в плазмі пропорційно зростає при збільшенні дози до 840 мг. Рівноважні значення AUC при прийомі дози 560 мг склали  $953 \pm 705$  нг\*год/мл (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення). Після прийому натще спостерігалася 60 % концентрація ібрутинібу в плазмі ( $AUC_{last}$ ) порівняно концентраціями після прийому за 30 хв до або через 30 хв після їди, або через 2 години після сніданку з високим вмістом жирів.

*Розподіл.* Оборотно зв'язування ібрутинібу з білками плазми крові людини *in vitro* становить 97,3 % та не залежить від концентрації в діапазоні від 50 до 1000 нг/мл. Уявний об'єм розподілу в рівноважному стані ( $V_{d,ss}/F$ ) становив приблизно 10000 л.

*Метаболізм.* Ібрутиніб метаболізується переважно за участю CYP3A4 з утворенням дигідродіольного метаболіту, що має приблизно у 15 разів нижчу активність інгібітора ВТК, ніж ібрутиніб. Участь CYP2D6 в метаболізмі ібрутинібу є незначною, тому особливих застережень для пацієнтів з різними генотипами CYP2D6 немає.

*Виведення.* Уявний кліренс ( $CL/F$ ) ібрутинібу становить приблизно 1000 л/год, період напіввиведення – від 4 до 13 год. Після одноразового перорального застосування  $^{14}C$ -ібрутинібу з радіоактивною міткою здоровим добровольцям приблизно 90 % радіоактивності виводилося протягом 168 годин, переважно з калом (80 %) та сечею (менше 10 %). Незмінений ібрутиніб у калі складав 1 % та не спостерігався у сечі.

#### *Особливі групи пацієнтів.*

*Пацієнти літнього віку.* Популяційний аналіз фармакокінетики продемонстрував відсутність суттєвого впливу віку на кліренс ібрутинібу.

*Діти.* Фармакокінетика ібрутинібу у дітей (віком до 18 років) не досліджувалась.

*Стать.* Популяційний аналіз фармакокінетики продемонстрував відсутність суттєвого впливу статі на кліренс ібрутинібу.

*Раса.* Немає достатніх даних для оцінки можливого впливу раси на фармакокінетику ібрутинібу.

*Маса тіла.* Популяційний аналіз фармакокінетики продемонстрував, що маса тіла (в діапазоні від 41 до 146 кг, в середньому –  $83 \pm 19$  кг) не мала суттєвого впливу на кліренс ібрутинібу.

*Ниркова недостатність.* Ниркова елімінація ібрутинібу незначна; виведення метаболітів ібрутинібу з сечею становить  $< 10\%$  дози. Дослідження у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. Немає даних щодо застосування ібрутинібу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтам на діалізі (див. розділ «Особливості застосування»).

*Печінкова недостатність.* Ібрутиніб метаболізується в печінці. Було проведено дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки, але без злоякісних новоутворень, при застосуванні одноразової дози 140 мг ібрутинібу натще. Була продемонстрована значна міжсуб'єктна варіабельність, але у середньому спостерігалось збільшення концентрації ібрутинібу ( $AUC_{last}$ ) у 2,7, 8,2 та 9,8 рази у пацієнтів з легкою (клас А за Чайльдом-П'ю,  $n = 6$ ), помірною (клас В за Чайльдом-П'ю,  $n = 10$ ) та тяжкою (клас С за Чайльдом-П'ю,  $n = 8$ ) печінковою недостатністю відповідно. Концентрація вільної фракції ібрутинібу також збільшується зі збільшенням ступеня тяжкості печінкової недостатності та становить 3,0 %, 3,8 % та 4,8 % у суб'єктів з легкою, середньою та тяжкою печінковою недостатністю відповідно, у порівнянні з 3,3 % у здорових добровольців. Концентрація незв'язаного ібрутинібу збільшується приблизно у 4,1, 9,8 та 13 разів у суб'єктів з легкою, середньою та тяжкою печінковою недостатністю відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Одночасне застосування з субстратами CYP.* Дослідження *in vitro* продемонстрували, що ібрутиніб є слабким зворотним інгібітором CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та кишкового (але не печінкового) CYP3A4 і не демонструє клінічно важливого залежного від часу пригнічення CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. Дигідродіольний метаболіт ібрутинібу є слабким інгібітором CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2D6.

Дигідродіольний метаболіт є дуже слабким індуктором ізоферментів CYP450 *in vitro*. Хоча ібрутиніб є чутливим субстратом CYP3A4, він не має клінічно важливого впливу на власну концентрацію.

*Одночасне застосування з субстратами/інгібіторами транспортних білків.* Дослідження *in vitro* продемонстрували, що ібрутиніб не є субстратом Р-глікопротеїну (Р-гп) або інших головних білків-транспортів, за винятком OAT2. Дигідродіольний метаболіт ібрутинібу та інші метаболіти є субстратами Р-гп. Ібрутиніб є інгібітором Р-гп та BCRP *in vitro* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Ібрутиніб застосовується для лікування мантийноклітинної лімфоми у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповіді на попереднє лікування.

Ібрутиніб як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Ібрутиніб застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування.

Ібрутиніб застосовується для лікування макроглобулінемії Вальденстрема у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, яким не можна проводити хіміо-імунотерапію.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин.  
Однчасне застосування з лікарськими засобами, що містять екстракт звіробою.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Ібрутиніб метаболізується переважно за участю ферменту 3A4 (CYP3A4) системи цитохрому P450.

#### Засоби, що можуть підвищувати концентрацію ібрутинібу в плазмі

Слід уникати одночасного застосування препарату Ібрутиніб з потужними або помірними інгібіторами CYP3A4, оскільки таке застосування може призвести до збільшення концентрації ібрутинібу в плазмі.

**Потужні інгібітори CYP3A4.** В результаті застосування ібрутинібу натще 18 здоровим добровольцям одночасно з кетоконазолом, потужним інгібітором CYP3A4, відмічалось підвищення концентрації ібрутинібу в плазмі ( $C_{max}$  та AUC) у 29 та 24 рази відповідно. Моделювання із застосуванням ібрутинібу натще свідчить, що потужний інгібітор CYP3A4 кларитроміцин може збільшувати AUC ібрутинібу в 14 разів. Слід уникати одночасного застосування ібрутинібу з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом, індинавіром, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, кларитроміцином, телітроміцином, ітраконазолом, нефазодоном і кобіцистатом). За необхідності одночасного застосування потужного інгібітора CYP3A4, якщо очікувана користь переважає можливий ризик, слід зменшити дозу препарату Ібрутиніб до 140 мг (одна капсула) або тимчасово призупинити лікування (на 7 днів або менше). Слід забезпечити постійне спостереження за станом пацієнта для своєчасного виявлення ознак токсичності та дотримуватись рекомендацій щодо модифікації дози за необхідності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

**Помірні інгібітори CYP3A4.** Моделювання із застосуванням ібрутинібу натще свідчить, що помірні інгібітори CYP3A4 дилтіазем, еритроміцин та вориконазол можуть збільшувати AUC ібрутинібу в 5-9 разів. Слід уникати одночасного застосування ібрутинібу з помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, вориконазолом, еритроміцином, ампренавіром, апрелітантом, атазанавіром, ципрофлоксацином, кризотинібом, дарунавіром/ритонавіром, дилтіаземом, флуконазолом, фосампренавіром, іматинібом, верапамілом, аміодароном, дронедароном). За необхідності одночасного застосування потужного інгібітора CYP3A4 слід зменшити дозу препарату Ібрутиніб до 140 мг (одна капсула) на термін одночасного лікування. Слід забезпечити постійне спостереження за станом пацієнта для своєчасного виявлення ознак токсичності та дотримуватись рекомендацій щодо модифікації дози за необхідності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

**Слабкі інгібітори CYP3A4.** Моделювання із застосуванням ібрутинібу натще свідчить, що слабкі інгібітори CYP3A4 азитроміцин та флувоксамін можуть збільшувати AUC ібрутинібу в < 2 рази. Корекція дози при застосуванні зі слабкими інгібіторами не потрібна. Слід забезпечити спостереження за станом пацієнта для своєчасного виявлення ознак токсичності та дотримуватись рекомендацій щодо модифікації дози за необхідності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Однчасне застосування з грейпфрутовим соком, що містить інгібітори CYP3A4, у 8 здорових добровольців призводило до збільшення концентрації ( $C_{max}$  та AUC) ібрутинібу у приблизно 4 та 2 рази відповідно. Під час лікування препаратом Ібрутиніб слід уникати вживання грейпфрутів та померанців (гірких апельсинів), оскільки вони містять слабкі інгібітори CYP3A4 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Засоби, що можуть знижувати концентрацію ібрутинібу в плазмі

Застосування препарату Ібрутиніб одночасно з індукторами CYP3A4 може зменшувати концентрації ібрутинібу в плазмі крові.

Одночасне застосування ібрутинібу натще з рифампіцином, потужним індуктором CYP3A4, у 18 здорових добровольців призводило до зниження концентрації ( $C_{\max}$  та AUC) ібрутинібу на 92 % та 90 % відповідно. Слід уникати одночасного застосування ібрутинібу з потужними або помірними індукторами CYP3A4 (наприклад, карбамазепіном, рифампіцином, фенітоїном). Лікарські засоби, що містять екстракт звіробію, протипоказані до одночасного застосування з препаратом Ібрутиніб, оскільки можуть зменшувати ефективність лікування. Слід розглянути можливість застосування альтернативних лікарських засобів зі слабшою індукторною дією. За необхідності одночасного застосування потужного або помірного індуктора CYP3A4, якщо очікувана користь переважає можливий ризик, слід забезпечити постійне спостереження за станом пацієнта для своєчасного виявлення ознак втрати ефективності лікування ібрутинібом (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Слабкі індуктори CYP3A4 можуть застосовуватися одночасно з препаратом Ібрутиніб, однак слід забезпечити спостереження за станом пацієнта для своєчасного виявлення можливої втрати ефективності лікування.

Оскільки ступінь розчинності ібрутинібу залежить від рівня рН, є теоретичний ризик зниження концентрації ібрутинібу в плазмі внаслідок застосування лікарських засобів, що підвищують рН шлунка (інгібітори протонної помпи). Ця взаємодія не досліджувалася *in vivo*.

### Вплив ібрутинібу на концентрацію інших лікарських засобів у плазмі

Ібрутиніб є інгібітором Р-гп та білка резистентності раку молочної залози (BCRP) *in vitro*.

Клінічних даних щодо взаємодій за цим механізмом немає, однак не можна виключити можливість пригнічення Р-гп ібрутинібом в кишечнику та BCRP після прийому дози. Для попередження потенційних взаємодій лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті препарати з вузьким терапевтичним діапазоном, що є субстратами Р-гп або BCRP (такі як дигоксин або метотрексат), слід приймати щонайменше за 6 годин до або через 6 годин після прийому препарату Ібрутиніб. Ібрутиніб також може пригнічувати BCRP у печінці та збільшувати концентрацію лікарських засобів, що піддаються BCRP-опосередкованому виведенню через печінку, таких як розувастатин.

Згідно з даними *in vitro*, ібрутиніб є слабким зворотним інгібітором CYP3A4 у кишечнику і відповідно збільшує концентрації в плазмі субстратів, які переважно метаболізуються CYP3A4 в кишечнику. Клінічних даних щодо такої взаємодії немає. Слід з обережністю призначати ібрутиніб одночасно з пероральними лікарськими засобами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами CYP3A4 (такими як дигідроерготамін, ерготамін, фентаніл, циклоспорин, сиролімус та такролімус).

Згідно з даними *in vitro*, ібрутиніб є слабким індуктором CYP2B6 і може впливати на експресію інших ферментів та транспортерів, що регулюються за участю конститутивного андростан-рецептора (CAR), наприклад CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 та MRP2. Клінічна важливість цього явища невідома, але протягом застосування ібрутинібу можна зменшити застосування субстратів CYP2B6 (наприклад ефавіренцу та бупропіону) та інших ферментів зі схожою регуляцією.

### **Особливості застосування.**

#### *Геморагічні ускладнення.*

Повідомлялося про геморагічні ускладнення у пацієнтів з тромбоцитопенією або без, що отримували лікування препаратом Ібрутиніб. Вони включали як незначні геморагічні епізоди,



такі як крововиливи на шкірі, носові кровотечі та петехії, так і суттєві ускладнення, включаючи шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньочерепні крововиливи та гематурію.

З клінічних досліджень II та III фази виключали пацієнтів, які потребували терапії варфарином або іншими антагоністами вітаміну К. Варфарин або інші антагоністи вітаміну К не слід застосовувати одночасно з препаратом Ібрутиніб. Слід уникати також застосування риб'ячого жиру та вітаміну Е. При застосуванні препарату Ібрутиніб пацієнтам, які потребують лікування антикоагулянтами або препаратами, що пригнічують функцію тромбоцитів, збільшується ризик виникнення кровотеч. У дослідження не включали пацієнтів із вродженим геморагічним діатезом.

Терапію препаратом Ібрутиніб слід призупинити на термін від 3-7 днів до і після хірургічного втручання залежно від типу операції та ризику виникнення кровотечі.

#### *Лейкостаз.*

Повідомлялося про випадки лейкостазу у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ібрутиніб. Висока кількість циркулюючих лімфоцитів (> 400000/мкл) підвищує ризик розвитку лейкостазу. У таких випадках слід розглянути можливість тимчасового призупинення терапії препаратом Ібрутиніб. Необхідно вести ретельне спостереження за станом пацієнта. За необхідності слід проводити підтримувальну терапію, що включає гідратацію та/або циторедукцію.

#### *Інфекції.*

У пацієнтів, які приймали препарат Ібрутиніб, відзначалися випадки виникнення інфекцій (включаючи сепсис, нейтропенічний сепсис, бактеріальні, вірусні або грибові інфекції). Деякі з цих інфекцій вимагали госпіталізації або мали летальний наслідок (більшість пацієнтів також мали нейтропенію). Необхідно спостерігати за станом пацієнтів з метою виявлення лихоманки, нейтропенії та інфекцій, а також проводити належну протиінфекційну терапію за показаннями.

#### *Цитопенія.*

У пацієнтів, які приймали препарат Ібрутиніб, відзначалися випадки виникнення цитопеній 3-го або 4-го ступеня (нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії), спричинених лікуванням. Слід щомісяця проводити розгорнутий аналіз крові.

#### *Інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ).*

У пацієнтів, які отримували Імбрувіку, спостерігалися випадки виникнення інтерстиційних захворювань легень. Слід вести моніторинг симптомів з боку дихальної системи, що можуть вказувати на ІЗЛ. При появі таких симптомів лікування препаратом Ібрутиніб призупиняють та розпочинають відповідне лікування ІЗЛ. Якщо симптоми залишаються, слід зважити користь/ризик лікування препаратом Ібрутиніб та відкоригувати дозу згідно з рекомендаціями.

#### *Фібриляція передсердь/тріпотіння.*

Повідомлялося про випадки фібриляції та тріпотіння передсердь у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ібрутиніб, частіше у пацієнтів з факторами ризику серцевих ускладнень, гострими інфекціями та фібриляцією передсердь в анамнезі. Слід проводити періодичне спостереження за клінічним станом пацієнтів на предмет ознак фібриляції передсердь. Слід оцінити стан пацієнтів з прогресуванням симптомів аритмії або появою диспноє та провести дослідження ЕКГ за необхідності.

Слід розглянути альтернативні варіанти лікування пацієнтів із уже наявною фібриляцією передсердь, які потребують терапії антикоагулянтами. Необхідно провести ретельну оцінку ризику тромбоемболії у пацієнтів, фібриляція передсердь у яких розвивається під час терапії препаратом Ібрутиніб. За наявності високого ризику та у разі, якщо альтернативне лікування є неприйнятним, розглядають можливість проведення лікування антикоагулянтами під суворим наглядом лікаря.

#### *Синдром лізису пухлини.*

У пацієнтів, які приймали препарат Ібрутиніб, відзначалися випадки виникнення синдрому лізису пухлини. Ризик виникнення синдрому лізису пухлини мають пацієнти з високим пухлинним навантаженням. Необхідно вести ретельне спостереження за станом пацієнта та вживати відповідних заходів.

#### *Немеланомний рак шкіри.*

Під час зведених порівняльних рандомізованих досліджень III фази про випадки немеланомного раку шкіри більш часто повідомлялося у групі ібрутинібу, ніж у групах порівнюваних препаратів. Слід вести моніторинг стану пацієнтів щодо виникнення немеланомного раку шкіри.

#### *Вплив на QT-інтервал.*

Аналіз ЕКГ пацієнтів, які брали участь у дослідженні II фази, показав, що Ібрутиніб спричиняє незначне скорочення інтервалу QTcF (в середньому на 7,5 мс). Хоча основний механізм цього явища і значимість з точки зору безпеки невідомі, необхідно спиратися на клінічну оцінку, приймаючи рішення щодо призначення ібрутинібу пацієнтам з ризиком подальшого скорочення інтервалу QTc (наприклад, вроджений синдром вкороченого інтервалу QT або наявність такого синдрому в сімейному анамнезі).

#### *Взаємодія з лікарськими засобами.*

Одночасне застосування препарату Ібрутиніб з потужними або помірними інгібіторами CYP3A4 може призвести до підвищення концентрації ібрутинібу в плазмі та збільшення ризику токсичного впливу. З іншого боку, одночасне застосування з індукторами CYP3A4 може призвести до зниження концентрації ібрутинібу та втрати ефективності лікування. Тому слід за можливості уникати одночасного застосування препарату Ібрутиніб з потужними або помірними інгібіторами/індукторами CYP3A4, а можливість такого застосування слід розглядати тільки тоді, коли очікувана користь переважає можливий ризик. Слід забезпечити постійне спостереження за станом пацієнта для своєчасного виявлення ознак токсичності при необхідності одночасного застосування з інгібітором CYP3A4 (див розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та ознак втрати ефективності лікування при необхідності одночасного застосування з індуктором CYP3A4.

#### *Жінки дітородного віку.*

Жінки дітородного віку мають застосовувати високоефективний метод контрацепції під час лікування препаратом Ібрутиніб (див. підрозділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### Жінки дітородного віку/контрацепція у жінок

За результатами досліджень на тваринах можна прогнозувати, що Ібрутиніб може мати негативний вплив на плід при застосуванні вагітним жінкам. Жінкам необхідно вживати ефективних засобів контрацепції для попередження вагітності під час застосування препарату Ібрутиніб та протягом 3 місяців після закінчення лікування. Невідомо, чи знижує Ібрутиніб ефективність гормональних контрацептивів, тому рекомендовано додатково застосовувати бар'єрний метод контрацепції.

##### Вагітність

Препарат Ібрутиніб не слід застосовувати під час вагітності. Даних щодо застосування препарату вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності.

##### Годування груддю

Невідомо, чи виділяється ібрутиніб або його метаболіти в грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Слід припинити годування груддю під час лікування препаратом Ібрутиніб.

#### Фертильність

Під час досліджень застосування максимальних доз 100 мг/кг/добу у самців та самок пацюків не спостерігалось впливу на фертильність або здатність до розмноження (еквівалентна доза для людини – 16 мг/кг/добу). Немає даних щодо впливу ібрутинібу на фертильність у людей. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Повідомлялося про втому, запаморочення та астенію у деяких пацієнтів, які отримували препарат Ібрутиніб. Це необхідно брати до уваги, оцінюючи можливість керування автотранспортом або іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинен розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антинеопластичних препаратів.

#### Дозування

##### *Мантійноклітинна лімфома*

Рекомендована доза препарату Ібрутиніб для лікування МКЛ – 560 мг (4 капсули) один раз на добу.

##### *Хронічний лімфоцитарний лейкоз та макроглобулінемія Вандельстрема*

Рекомендована доза препарату Ібрутиніб для лікування ХЛЛ та МВ – 420 мг (3 капсули) один раз на добу.

Лікування продовжують до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування.

#### Коригування дози

Помірні та потужні інгібітори СYP3A4 збільшують концентрацію ібрутинібу в плазмі крові (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дозу препарату Ібрутиніб слід зменшити до 140 мг (1 капсула) один раз на добу при одночасному застосуванні з помірними інгібіторами СYP3A4.

Дозу препарату Ібрутиніб слід зменшити до 140 мг (1 капсула) один раз на добу або тимчасово призупинити лікування на термін до 7 днів при одночасному застосуванні з потужними інгібіторами СYP3A4.

У разі розвитку негематологічної токсичності 3-го ступеня і вище, нейтропенії 3-го ступеня і вище, з інфекцією або лихоманкою, або гематологічної токсичності 4-го ступеня терапію препаратом Ібрутиніб слід призупинити. Після зменшення клінічних проявів токсичності до 1-го ступеня або до вихідного рівня (одужання) допускається відновлення прийому препарату Ібрутиніб в початковій дозі. У разі повторного розвитку токсичності необхідно знизити добову дозу на одну капсулу (на 140 мг). При необхідності можна розглянути друге зниження дози ще на 140 мг. У разі персистувальних проявів токсичності або їх рецидиву після двох знижень дози слід відмінити препарат Ібрутиніб.

Рекомендації щодо коригування дози наведені нижче.

Епізод токсичності	Коригування дози для лікування МКЛ після одужання	Коригування дози для лікування ХЛЛ/МВ після одужання
Перший	відновити у дозі 560 мг на добу	відновити у дозі 420 мг на добу
Другий	відновити у дозі 420 мг на добу	відновити у дозі 280 мг на добу

Третій	відновити у дозі 280 мг на добу	відновити у дозі 140 мг на добу
Четвертий	припинити застосування препарату Ібрутиніб	

### *Пропущений прийом дози*

Якщо прийом дози препарату Ібрутиніб пропущено, слід якнайшвидше прийняти цю дозу в день пропуску та повернутися до звичайного розкладу прийому наступного дня. Не слід приймати додаткові капсули для компенсації пропущеної дози.

### *Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку.* Корекція дозування літнім пацієнтам (віком від 65 років) не потрібна.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Окремі клінічні дослідження застосування препарату Ібрутиніб пацієнтам з нирковою недостатністю не проводилися, однак пацієнти з легкою або помірною нирковою недостатністю брали участь у клінічних дослідженнях препарату Ібрутиніб. Немає необхідності коригувати дозу препарату Ібрутиніб пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Слід забезпечувати достатню гідратацію та періодично контролювати рівні креатиніну в плазмі. Призначення препарату Ібрутиніб пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) допускається, лише якщо очікувана користь переважає можливий ризик та пацієнт знаходиться під клінічним наглядом на предмет ознак токсичності. Даних щодо застосування препарату Ібрутиніб пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтам на діалізі немає.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Ібрутиніб метаболізується в печінці. Під час клінічного дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки відбувалося підвищення концентрації ібрутинібу в плазмі крові. Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня (клас А і В за Чайлдом–П'ю) рекомендована доза становить 280 мг (2 капсули) та 140 мг (1 капсула) на добу відповідно. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи ознак токсичності та в разі необхідності коригувати дозу. Не рекомендується застосовувати препарат Ібрутиніб пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом–П'ю).

*Пацієнти з тяжкими захворюваннями серця.* Пацієнти з тяжкими серцево-судинними захворюваннями виключалися з клінічних досліджень препарату Ібрутиніб.

### *Спосіб застосування*

Препарат Ібрутиніб приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відкриваючи, не розламуючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули грейпфрутовим або померанцевим соком.

*Діти.* Безпека та ефективність застосування препарату Ібрутиніб дітям (віком до 18 років) не встановлена. Даних немає.

### *Передозування.*

Досвід передозування препарату Ібрутиніб обмежений. У дослідженнях I фази не вдалося досягти максимальної переносимої дози у пацієнтів, що отримували до 12,5 мг/кг/день (1400 мг). У окремому дослідженні в одного здорового добровольця, який отримав дозу 1680 мг, розвинулося оборотне підвищення рівня печінкових ферментів АСТ та АЛТ (аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази) 4-го ступеня. Специфічного антидоту не існує. У випадку передозування рекомендується вживати звичайних підтримувальних заходів та спостерігати за клінічним станом пацієнта.

### **Побічні реакції.**

Профіль безпеки спирається на зведені дані щодо 555 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ібрутиніб у трьох клінічних дослідженнях II фази, двох рандомізованих дослідженнях III фази та у постмаркетинговий період. Пацієнти з МКЛ отримували препарат Ібрутиніб у дозі 560 мг один раз на день, пацієнти з ХЛЛ або МВ – 420 мг один раз на день. Всі пацієнти продовжували лікування до прогресування захворювання або досягнення непереносимості препарату.

Найчастішими побічними реакціями ( $\geq 20\%$ ) були діарея, м'язово-скелетний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів, кровотечі, поява крововиливів на шкірі, висипання та нудота.

Найчастішими побічними реакціями  $\frac{3}{4}$  ступеня тяжкості ( $\geq 5\%$ ) були анемія, нейтропенія, пневмонія та тромбоцитопенія.

Небажані реакції при лікуванні МКЛ, ХЛЛ або МВ та у постмаркетинговий період наведені в таблиці 5 за класами систем органів та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), невідомо (частота не може бути встановлена з доступних даних). Всередині кожної групи за частотою побічні реакції наведені в порядку зниження ступеня серйозності.

Таблиця 5. Небажані реакції, про які повідомлялося під час клінічних досліджень та у постмаркетинговий період при застосуванні ібрутинібу для лікування В-клітинних злоякісних захворювань.

<b>Клас систем органів</b>	<b>Категорія частоти</b>	<b>Побічна реакція</b>
Інфекції та інвазії	дуже часто	пневмонія*, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, синусит*, інфекційні захворювання шкіри*
	часто	сепсис*
Доброякісні та злоякісні новоутворення	часто	немеланомний рак шкіри*, базальноклітинна карцинома, плоскоклітинний рак шкіри
З боку крові та лімфатичної системи	дуже часто	нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія
	часто	фебрильна нейтропенія, лейкоцитоз, лімфоцитоз
	нечасто	лейкостаз
З боку імунної системи	Часто	Інтерстиційні захворювання легень* <sup>a</sup>
З боку метаболізму та травлення	часто	зневоднення, гіперурикемія
	нечасто	синдром лізису пухлини
З боку нервової системи	дуже часто	запаморочення, головний біль
З боку органів зору	часто	розмитість зору
З боку серця	часто	фібриляція передсердь
З боку судин	дуже часто	геморагічні ускладнення*, крововиливи на шкірі*
	часто	субдуральна гематома, носові кровотечі, петехії, артеріальна гіпертензія
З боку травного тракту	дуже часто	діарея, блювання, стоматит*, нудота, запор
	часто	сухість у роті
З боку гепатобіліарної системи	невідомо	печінкова недостатність*. <sup>a</sup>

З боку шкіри та підшкірних тканин	дуже часто	висипання*
	часто	еритема
	нечасто	ангіоневротичний набряк, кропив'янка
З боку м'язової та сполучної тканини	дуже часто	артралгія, м'язові спазми, м'язово-скелетний біль*
Загальні розлади	дуже часто	лихоманка, периферичний набряк

\* Узагальнюючий термін, що включає декілька побічних реакцій.

<sup>a</sup> Спонтанні повідомлення у постмаркетинговий період.

#### *Припинення терапії та зниження дози через побічні реакції.*

Серед 555 пацієнтів, які отримували лікування МКЛ, ХЛЛ або МВ препаратом Ібрутиніб, 4 % припинили лікування головним чином через побічні реакції, що включали інфекції, субдуральну гематому та фібриляцію передсердь. Приблизно у 6 % випадків побічні реакції потребували зниження дози препарату.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Серед 555 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ібрутиніб, 69 % були віком від 65 років. Побічні реакції 3-го або вище ступеня тяжкості частіше виникали серед пацієнтів літнього віку, які отримували лікування препаратом Ібрутиніб (у 48 % пацієнтів віком від 65 років та у 41 % молодшого віку). Побічними реакціями 3-го або вище ступеня тяжкості, що спостерігалися частіше у пацієнтів літнього віку, були пневмонія, фібриляція передсердь та інфекції сечовивідних шляхів.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

***Несумісність.*** Дані відсутні.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.