

Имбрувика - Imbruvica (Ибрутиниб)

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

Владелец регистрационного удостоверения: ДЖОНСОН & ДЖОНСОН, ООО (Россия)

Произведено: CATALENT, CTS LLC (США) или CILAG, AG (Швейцария)

Первичная упаковка: CILAG, AG (Швейцария)

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: CILAG, AG (Швейцария) или ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА, ОАО (Россия)

Контакты для обращений: ЯНССЕН, фармацевтическое подразделение ООО “Джонсон & Джонсон”

Код АТХ: L01XE27 (Ibrutinib)

Активное вещество: ибрутиниб (ibrutinib) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Имбрувика

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, корпус и крышечка белого цвета, с надписью черными чернилами “ibr 140 mg” на крышечке; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
ибрутиниб	140 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 151.4 мг, кроскармеллоза натрия – 23 мг, натрия лаурилсульфат – 14 мг, магния стеарат – 1.6 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид, желатин, чернила Opacode® S-1-17822 и Opacode® S-1-17823.

Состав чернил: глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле), железа оксид черный, n-бутанол, 2-пропанол, аммония гидроксид 28%, пропиленгликоль.

90 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназы

Фармакологическое действие

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*.

Лимфоцитоз

В начале терапии у большинства пациентов (66%) с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, получавших монотерапию препаратом Имбрувика, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. на 50% и более от исходного уровня 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 препарат Имбрувика. 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 препаратом Имбрувика 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 препарата Имбрувика 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 препарат Имбрувика + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6% пациентов в группе, принимавшей плацебо + бендамустин +

ритуксимаб; и у 7% пациентов в группе, принимавшей препарат Имбрувика + обинутузумаб по сравнению с 1% пациентов в группе, принимавшей хлорамбуцил и обинутузумаб).

Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получавших препарат Имбрувика.

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, отмечалась реже, т.к. в такой группе индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов была понижена без участия ибрутиниба. Ибрутиниб не продемонстрировал значимого ингибирования агрегации тромбоцитов, связанной с 4 агонистами аденозина фосфата (АДФ), арахидоновой кислотой, ристоцетином и тромбиновым рецептором-активатором пептида 6 (ТРАП-6) в данных группах субъектов и у здоровых субъектов.

Эффекты в отношении интервала QT/QT_c и сердечной электрофизиологии

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QT_c оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QT_c 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 зависимое от концентрации уменьшение интервала QT_c (-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.

Фармакокинетика

Всасывание

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой

времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) 1-2 ч. 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. Концентрация ибрутиниба в плазме крови пропорционально увеличивается при повышении дозы до 840 мг. Равновесное значение AUC у пациентов при дозе 560 мг составляет 953 ± 705 нг·ч/мл (среднее значение \pm стандартное отклонение); при дозе 420 мг у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов – 732 ± 521 нг·ч/мл (680 ± 517 нг·ч/мл в подгруппе с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов) и у пациентов с хронической реакцией “трансплантат против хозяина” – 1159 ± 583 нг·ч/мл. Прием ибрутиниба натошак приводил к уменьшению его концентрации (AUC_{last}) до уровня 60% от концентрации при приеме за 30 мин до еды, через 30 мин после еды или через 2 ч после завтрака с высоким содержанием жиров.

Распределение

Обратимое связывание ибрутиниба с белками плазмы человека *in vitro* составило 97.3%, при этом в диапазоне концентрации от 50 до 1000 нг/мл зависимость от концентрации отсутствовала. V_d составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) составляет около 10000 л.

Метаболизм

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 C_{ss} 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.

Выведение

Клиренс при в/в введении составлял 62 и 76 л/ч, натощак и после еды соответственно. В связи с сильным эффектом первого прохождения, кажущийся клиренс после приема внутрь составляет 2000 и 1000 л/ч, натощак и после еды соответственно.

$T_{1/2}$ ибрутиниба равен 4-6 ч.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет и старше). По результатам популяционного анализа фармакокинетики у пожилых пациентов (от 67 лет до 81 года) ожидается увеличение концентрации ибрутиниба в плазме крови на 14%. Необходимость коррекции дозы в зависимости от возраста не подтверждена.

Дети и подростки (от 18 лет и младше). Исследований фармакокинетики препарата Имбрувика у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилось.

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

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

нарушением функции почек легкой или средней степени (КК более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. В настоящее время отсутствуют данные по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени или находящимся на диализе.

Пациенты с нарушением функции печени. Ибрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших препарат Имбрувика натошак в дозе 140 мг. AUC_{last} ибрутиниба увеличивалась в 2.7, 8.2 и 9.8 раза у пациентов с нарушением функции печени легкой (n=6, класс А по шкале Чайлд-Пью), средней (n=10, класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (n=8, класс С по шкале Чайлд-Пью) степени соответственно. Концентрация свободной фракции ибрутиниба также повышается при увеличении степени нарушения функции печени составляет 3.0%, 3.8% и 4.8% у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно. У здоровых добровольцев свободная фракция составляет 3.3%. Концентрация несвязанного ибрутиниба ($AUC_{unbound,last}$) увеличивается примерно в 4.1, 9.8 и 13 раз у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

Показания препарата Имбрувика

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