

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «06» августа 2021 г.
№ N041575

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Имбрувика, капсулы, 140 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Ибрутиниб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула содержит

активное вещество – ибрутиниб, в пересчете на 100 % вещество, 140 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы белого цвета, размером 0, с черной надписью «ibr 140 mg».

Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- в виде монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ);
- в виде монотерапии или в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом показан для лечения взрослых пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) (см. раздел 5.1);
- в виде монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, которые получили, как минимум, один курс предшествующей терапии;
- в виде монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), которые получили, как минимум, один курс предшествующей терапии, или в первой линии терапии пациентам, которые не подходят для иммуно-химиотерапии.

Препарат Имбрувика в комбинации с ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с МВ.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Имбрувика должно инициироваться и контролироваться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Лимфома из клеток мантийной зоны

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны составляет 560 мг (четыре капсулы) 1 раз в сутки.

Хронический лимфоцитарный лейкоз и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, как при монотерапии, так и в комбинированной терапии, составляет 420 мг (три капсулы) однократно в день (см. раздел 5.1 для получения детальной информации при комбинированном режиме).

Рекомендуемая доза для лечения макроглобулинемии Вальденстрема составляет 420 мг (три капсулы) однократно в день.

Лечение препаратом Имбрувика должно продолжаться до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока оно переносится пациентом.

При применении препарата Имбрувика в комбинации с анти-CD20 терапией, рекомендуется принимать препарат Имбрувика до приема ритуксимаба или обинтузумаба, если прием осуществляется в тот же день.

Коррекция дозы

Умеренные или сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, повышают концентрацию ибрутиниба (см. разделы 4.4 и 4.5).

При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 доза ибрутиниба должна быть снижена до 280 мг один раз в день (две капсулы).

При совместном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 доза ибрутиниба должна быть снижена до 140 мг один раз в день (одна капсула) или применение препарата должно быть приостановлено на период до 7 дней.

Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить, в случае появления или усиления негематологической токсичности 3 степени и выше, нейтропении 3 степени и выше, сопровождающейся инфекцией или лихорадкой, или гематологической токсичности 4 степени. После того, как клинические проявления токсичности снизятся до 1 степени или до исходного значения (состояние нормализуется), допускается возобновление приема препарата Имбрувика в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на одну капсулу (140 мг). При необходимости может быть рассмотрено второе снижение дозы еще на 140 мг. В случае персистирующих проявлений токсичности или их рецидива после двух снижений дозы следует отменить препарат Имбрувика.

Рекомендуемые модификации дозы описаны ниже:

Эпизод токсичности	Модификация дозы после устранения симптомов токсичности у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны	Модификация дозы после устранения симптомов токсичности у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом и МВ
Первый	Возобновить терапию с дозой 560 мг в сутки	Возобновить терапию с дозой 420 мг в сутки
Второй	Возобновить терапию с дозой 420 мг в сутки	Возобновить терапию с дозой 280 мг в сутки
Третий	Возобновить терапию с дозой 280 мг в сутки	Возобновить терапию с дозой 140 мг в сутки
Четвертый	Отменить препарат Имбрувика	Отменить препарат Имбрувика

Пропуск дозы

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

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Имбрувика у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Результаты исследования у пациентов с нарушением функции печени, показали повышение концентрации ибрутиниба в крови (см. раздел 5.2). Для пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью) степени рекомендуемая доза составляет 280 мг ежедневно (две капсулы). Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендуемая доза составляет 140 мг ежедневно (одна капсула). Необходимо осуществлять контроль признаков токсичности у пациентов и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы. Не рекомендуется применять препарат Имбрувика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью).

Пациенты с почечной недостаточностью

Отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Однако в клинических исследованиях с препаратом Имбрувика участвовали пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо проводить профилактику обезвоживания и регулярно проверять уровни сывороточного креатинина. Применение препарата Имбрувика у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) допустимо только в случае если преимущества от лечения превышают возможный риск, в этом случае необходимо проводить тщательное наблюдение за состоянием пациентов на предмет появления признаков токсичности. Сведения о применении у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, а также у пациентов, находящимся на диализе, отсутствуют (см. раздел 5.2).

Пациенты с заболеваниями сердца тяжелой степени

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями тяжелой степени были исключены из клинических исследований с препаратом Имбрувика.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Имбрувика следует принимать перорально 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой; недопустимо открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком или соком из померанцев (см. раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- применение препаратов, содержащих зверобой продырявленный, противопоказано у пациентов, принимающих лечение препаратом Имбрувика.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Случаи, связанные с кровотечением

Сообщалось о случаях кровотечения, как с тромбоцитопенией, так и без нее, у пациентов, получавших препарат Имбрувика. Они включали как незначительные случаи кровотечения, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые случаи кровотечения, некоторые с летальным исходом, включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

Варфарин и другие антагонисты витамина К не следует применять в сочетании с препаратом Имбрувика.

Применение антикоагулянтов или лекарственных препаратов, которые ингибируют функцию тромбоцитов (антиагреганты) совместно с препаратом Имбрувика, повышает риск обширного кровотечения. Более высокий риск сильного кровотечения наблюдался при применении антикоагулянтов, по сравнению с антиагрегантами. Следует оценить риски и преимущества антикоагулянтной или антиагрегантной терапии при применении совместно с препаратом Имбрувика. Необходимо наблюдать пациентов на предмет появления признаков и симптомов кровотечения.

Следует избегать применения добавок, таких как рыбий жир и препараты витамина Е. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и степени риска кровотечения.

Механизм действия случаев, связанных с кровотечением до конца не изучен. Пациенты с врожденным геморрагическим диатезом не исследовались.

Лейкоцитоз

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечены единичные случаи лейкоцитоза. Большое количество циркулирующих лимфоцитов (>400000/мкл) может повышать риск возникновения лейкоцитоза. Следует рассмотреть необходимость временного прекращения лечения препаратом Имбрувика. Необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию.

Разрыв селезенки

Сообщалось о случаях разрыва селезенки после прекращения лечения препаратом Имбрувика. Следует тщательно контролировать состояние заболевания и размер селезенки (например, клиническое обследование, УЗИ) в случае прерывания или прекращения лечения препаратом Имбрувика. Следует провести оценку состояния пациентов, у которых возникает боль в левой части верхнего брюшного отдела или плеча, и рассмотреть вероятность диагноза разрыва селезенки.

Инфекции

У пациентов, принимавших лечение препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения инфекций (включая сепсис, нейтропенический сепсис, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. У большинства пациентов, у которых инфекция привела к летальному исходу, также отмечалась нейтропения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления лихорадки, отклонения от нормы биохимических показателей функции печени, нейтропении и инфекций, а также проводить надлежащую противoinфекционную терапию по показаниям. Рассмотреть необходимость профилактики, в соответствии со стандартами лечения, у пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций.

Сообщалось о случаях инвазивных грибковых инфекций, включая случаи аспергиллеза, криптококкоза и инфекции *Pneumocystis jiroveci*, после применения ибрутиниба. Наблюдавшиеся случаи инвазивных грибковых инфекций ассоциировались с летальными исходами.

Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), в том числе с летальным исходом, после применения ибрутиниба в рамках предшествующей или сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Врач должен принять во внимание ПМЛ при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с новыми или ухудшающимися неврологическими, когнитивными или поведенческими признаками или симптомами. При подозрении на ПМЛ, следует провести соответствующую диагностическую оценку и приостановить лечение до исключения ПМЛ. При наличии каких-либо сомнений, следует рассмотреть необходимость направления к неврологу и проведения соответствующих диагностических мероприятий на ПМЛ, включая МРТ, желательно с

контрастированием, анализ цереброспинальной жидкости (CSF) на ДНК вируса Джона Каннингема и повторную неврологическую оценку.

У пациентов, получавших лечение препаратом Имбрувика, наблюдались случаи гепатита E, который может иметь хроническую форму.

Цитопении

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения цитопений 3 или 4 степени, связанных с лечением (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

Случаи ИБЛ были отмечены среди пациентов, получавших лечение препаратом Имбрувика. Необходимо осуществлять мониторинг пациентов на предмет появления легочных симптомов, свидетельствующих об ИБЛ. При развитии симптомов, необходимо прервать лечение препаратом Имбрувика и начать соответствующее лечение ИБЛ. Если симптомы сохраняются, необходимо оценить соотношение пользы и риска лечения препаратом Имбрувика и следовать рекомендациям по модификации дозы.

Сердечная аритмия и сердечная недостаточность

Предсердная фибрилляция, трепетание предсердий и случаи вентрикулярной тахикардии и сердечной недостаточности отмечались у пациентов, принимавших лечение препаратом Имбрувика. Сообщалось о случаях фибрилляции предсердий и трепетания предсердий, в особенности у пациентов с наличием факторов риска со стороны сердца, гипертензией, острыми инфекциями и с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Необходимо проводить регулярное клиническое наблюдение за пациентами на предмет наличия проявлений со стороны сердца, в том числе сердечной аритмии и сердечной недостаточности. У пациентов с аритмическими симптомами или впервые выявленной одышкой, головокружением или обмороком, необходимо провести клиническую оценку и провести ЭКГ по показаниям.

У пациентов с наличием признаков и/или симптомов желудочковой тахикардии прием препарата Имбрувика следует временно прекратить и провести тщательную клиническую оценку пользы/риска до возможного возобновления терапии.

У пациентов с уже существующей фибрилляцией предсердий, требующей терапии антикоагулянтами, должны быть рассмотрены альтернативные лечению препаратом Имбрувика варианты. Следует проводить тщательную оценку риска тромбоэмболических заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий, развивающейся на фоне лечения препаратом Имбрувика. У пациентов с высоким риском, и в случае отсутствия альтернативы лечению препаратом Имбрувика, следует рассмотреть вариант тщательно контролируемого лечения антикоагулянтами.

Следует контролировать появление у пациентов признаков и симптомов сердечной недостаточности во время лечения препаратом Имбрувика. В некоторых из этих случаев сердечная недостаточность устранялась или наблюдалось улучшение после отмены препарата Имбрувика или снижения дозы.

Нарушение мозгового кровообращения

При применении ибрутиниба сообщалось о случаях нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта, включая случаи с летальными исходами, с и без сопутствующей фибрилляции предсердий и/или гипертензии. Время от начала лечения ибрутинибом до появления ишемических сосудистых состояний центральной нервной системы, в большинстве случаев, составляло несколько месяцев (более 1 месяца в 78% и более 6 месяцев в 44% случаев), что свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга пациентов (см. раздел 4.4 «Сердечная аритмия» и «Гипертензия» и раздел 4.8).

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о синдроме лизиса опухоли при лечении препаратом Имбрувика. Пациенты с высокой опухолевой массой до лечения имеют риск синдрома лизиса опухоли. Рекомендуется соблюдение надлежащих мер предосторожности и мониторинг пациентов.

Немеланомный рак кожи

В объединенных рандомизированных сравнительных исследованиях III фазы немеланомный рак кожи чаще наблюдался у пациентов, принимавших терапию препаратом Имбрувика по сравнению с пациентами, принимавшими препарат сравнения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов на предмет появления немеланомного рака кожи.

Реактивация вируса

Получены сообщения о случаях реактивации вируса гепатита В, включая случаи с летальным исходом у пациентов, получавших препарат Имбрувика. Прежде чем начать лечение препаратом Имбрувика следует установить статус пациента в отношении вируса гепатита В. Пациентам с положительным тестом на вирус гепатита В рекомендуется консультация с врачом, имеющим опыт лечения вируса гепатита В. С целью предупреждения реактивации вируса гепатита В, пациентам с положительным серологическим тестом на вирус гепатита В, до начала лечения рекомендуется консультация с гепатологом и тщательное наблюдение в соответствии с установленными клиническими практиками.

Гипертензия

Артериальная гипертензия наблюдалась у пациентов, получавших препарат Имбрувика (см. раздел 4.8). Рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление у пациентов, получавших препарат Имбрувика, и начать или проводить коррекцию антигипертензивных препаратов на протяжении всего курса лечения препаратом Имбрувика, по необходимости.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Были получены сообщения о случаях ГЛГ (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Имбрувика. ГЛГ представляет собой угрожающий жизни синдром патологической активации иммунитета, характеризующейся клиническими признаками и симптомами крайне тяжелого системного воспаления. ГЛГ характеризуется лихорадкой, гепатоспленомегалией, гипертриглицеридемией, высоким уровнем ферритина в сыворотке и цитопенией. Пациенты должны быть проинформированы о симптомах ГЛГ. Следует провести незамедлительную оценку пациентов, у которых развиваются ранние проявления патологической иммунной активации, и рассмотреть вероятность диагноза ГЛГ.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата Имбрувика с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 может привести к увеличению концентрации ибрутиниба и, следовательно, более высокому риску токсичности. И наоборот, совместное применение с индукторами CYP3A4 может привести к снижению концентрации ибрутиниба и, следовательно, риску отсутствия эффективности. В связи с чем, по возможности, следует избегать совместного применения ибрутиниба с сильными ингибиторами CYP3A4 и сильными или умеренными индукторами CYP3A4 и рассматривать возможность совместного применения только в случае, если потенциальные преимущества значительно превышают потенциальный риск. При необходимости применения ингибиторов CYP3A4 у пациентов, принимающих лечение препаратом Имбрувика, следует проводить тщательный контроль появления признаков токсичности (см. разделы 4.2 и 4.5). В случае необходимости применения индукторов изофермента CYP3A4, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет отсутствия эффективности препарата Имбрувика.

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время применения препарата Имбрувика (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества с известным эффектом

Каждая капсула содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. препарат считается свободным от натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно цитохром P450 и изофермент 3A4 (CYP3A4).

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Совместное применение препарата Имбрувика с лекарственными препаратами, которые сильно или умеренно ингибируют изофермент CYP3A4 может привести к повышению концентрации ибрутиниба, следует избегать совместного применения с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

В результате совместного применения с кетоконазолом (очень сильным ингибитором изофермента CYP3A4), натощак, у 18 здоровых добровольцев, было отмечено повышение концентрации ибрутиниба (C_{max} и AUC) в 29 и 24 раза соответственно. Моделирование с использованием условий приема препарата натощак позволило предположить, что сильный ингибитор CYP3A4 – кларитромицин, способен повышать AUC ибрутиниба в 14 раз. У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, принимавшими ибрутиниб с пищей, совместное введение сильного ингибитора CYP3A4 вориконазола повышало концентрацию ибрутиниба (C_{max}) в 6.7 раза и AUC в 5.7 раза. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и позаконазол). В случае необходимости совместного приема ибрутиниба и сильного ингибитора изофермента CYP3A4, и возможная польза превосходит вероятный риск, то следует уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг (одна капсула) на период применения ингибитора или временно приостановить прием препарата Имбрувика (на срок не более 7 дней). Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости, провести коррекцию дозы согласно инструкции (см. разделы 4.2 и 4.4).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

У пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, принимавшими ибрутиниб с пищей, совместное введение ингибитора CYP3A4, эритромицина, повышало концентрацию ибрутиниба (C_{max}) в 3.4 раза и AUC в 3.0 раза. Если пациенту показано совместное применение ибрутиниба с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, цiproфлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон и дронедарон), следует снизить дозу препарата Имбрувика до 280 мг (две капсулы) на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости, провести коррекцию дозы согласно инструкции (см. разделы 4.2 и 4.4).

Слабые ингибиторы CYP3A4

Моделирование условий приема препарата натощак позволило предположить, что слабые ингибиторы CYP3A4, азитромицин и флувоксамин, способны повышать AUC ибрутиниба менее чем в 2 раза. Не требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в

случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно инструкции.

Совместное применение с грейпфрутовым соком и померанцами, содержащим ингибиторы изофермента CYP3A4, у 8 здоровых добровольцев, повышало концентрации (C_{max} и AUC) ибрутиниба приблизительно в 4 и 2 раза, соответственно. Во время терапии препаратом Имбрувика следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и померанцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.2).

Препараты, способные снижать концентрацию ибрутиниба в плазме

Прием препарата Имбрувика с индукторами CYP3A4 может снижать концентрации ибрутиниба в плазме.

Совместное применение с рифампицином, сильным индуктором CYP3A4, у 18 здоровых лиц, в условиях натошак, снижало экспозицию (C_{max} и AUC) ибрутиниба на 92 % и 90%, соответственно. Следует избегать совместного применения с сильными или умеренными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, фенитоин). Препараты, содержащие зверобой, противопоказаны во время лечения препаратом Имбрувика, из-за вероятности снижения эффективности. Следует рассмотреть альтернативные препараты, обладающие более слабыми индуцирующими свойствами CYP3A4. Если польза превосходит риск и требуется применение сильного или умеренного индуктора CYP3A4, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом на предмет отсутствия эффективности (см. разделы 4.3 и 4.4). Допустимо применение слабых индукторов совместно с препаратом Имбрувика, однако, пациенты должны наблюдаться на предмет потенциальной недостаточной эффективности.

Ибрутиниб обладает pH-зависимой растворимостью, с меньшей растворимостью при более высоком pH. Более низкое значение C_{max} наблюдалась у здоровых пациентов, которые натошак принимали однократную дозу ибрутиниба в дозировке 560 мг после приема омепразола в дозировке 40 мг один раз в день в течение 5 дней (см. раздел 5.2). Нет никаких доказательств того, что более низкое значение C_{max} будет иметь клиническое значение, лекарственные средства, повышающие pH в желудке (например, ингибиторы протонной помпы), применялись без ограничений в основных клинических исследованиях.

Препараты, плазменные концентрации которых могут меняться под воздействием ибрутиниба

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб является ингибитором P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Поскольку клинические данные отсутствуют относительно данного взаимодействия, не исключается возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы после приема препарата в терапевтических дозах. С целью минимизации потенциального взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы с узким терапевтическим индексом, (например такие как, дигоксин или метотрексат,) должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема препарата Имбрувика. Ибрутиниб может также ингибировать белок резистентности рака молочной железы в печени и увеличивать экспозицию лекарственных средств, которые претерпевают BCRP-опосредованный печеночный отток, таких как розувастатин.

В исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными опухолями, прием однократной дозы ибрутиниба, составлявшей 560 мг, не оказывал клинически значимого эффекта на экспозицию субстрата мидазолама, CYP3A4. В аналогичном исследовании, лечение ибрутинибом в течение 2 недель, суточная доза которого составляла 560 мг, не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), субстрата мидазолама, CYP3A4, и субстрата бупропиона, CYP2B6.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с репродуктивным потенциалом/Контрацепция у женщин

По результатам исследований у животных, возможно причинение вреда плоду в случае применения препарата Имбрувика у беременных женщин. Женщинам следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика и в течение 3 месяцев после окончания лечения. Поэтому, женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Имбрувика и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Беременность

Препарат Имбрувика не следует применять во время беременности. Данные по применению препарата Имбрувика у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Неизвестно выделяется ли ибрутиниб или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для детей, находящихся на грудном вскармливании.

Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика.

Фертильность

Не было обнаружено влияния на фертильность и репродуктивную способность у самцов и самок крыс при использовании доз вплоть до максимальных, составляющих 100 мг/кг/день (эквивалентная доза для людей составляет 16 мг/кг/день). Отсутствуют данные касательно влияния ибрутиниба на фертильность людей.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Имбрувика оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

У некоторых пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные побочные действия ($\geq 20\%$) включали диарею, нейтропению, мышечно-скелетную боль, сыпь, геморрагию (например, кровоподтеки), тромбоцитопению, тошноту, пирексию, артралгию и инфекцию верхних дыхательных путей. Наиболее распространенные побочные действия 3/4 степени ($\geq 5\%$) включали нейтропению, лимфоцитоз, тромбоцитопению, пневмонию и гипертензию.

Табличный перечень нежелательных реакций

Профиль безопасности основан на объединенных данных, полученных у 1552 пациентов, получавших препарат Имбрувика в трех клинических исследованиях фазы II и семи рандомизированных исследованиях фазы III, а также, в постмаркетинговый период. В клинических исследованиях пациенты принимали препарат Имбрувика в дозе 560 мг один раз в день для лечения ЛКМЗ, и в дозе 420 мг один раз в день для лечения ХЛЛ и МВ. Все пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях, получали препарат Имбрувика до прогрессии заболевания или непереносимости лечения. Средняя продолжительность лечения препаратом Имбрувика по совокупному набору данных составила 17.4 месяца. Средняя продолжительность лечения ХЛЛ/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ) составляла 18.2 месяца (до 52 месяцев); ЛКМЗ – 11.7 месяца (до 28 месяцев); МВ – 21.6 месяца (до 37 месяцев).

Нежелательные реакции у пациентов, получавших ибрутиниб для лечения В-клеточных злокачественных новообразований и нежелательные реакции, полученные в

постмаркетинговый период, перечислены ниже в соответствии с классом систем органов и категорией частоты. Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях или в ходе пост-маркетингового применения у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями[†].

Класс систем и органов	Частота (всех степеней)	Побочное действие	Все степени (%)	Степень ≥ 3 (%)
Инфекции и инвазии	очень часто	пневмония ^{*#}	14	8
		инфекции верхних дыхательных путей	20	1
		кожные инфекции [*]	15	3
	часто	сепсис ^{*#}	4	3
		инфекции мочевыводящих путей	9	2
	синусит [*]	10	1	
нечасто	криптококковые инфекции [*]	< 1	0	
	пневмоцистные инфекции ^{* #}	1	<1	
	аспергиллез [*]	<1	<1	
	реактивация вируса гепатита В ^{@, #}	<1	<1	
Опухоли доброкачественные и злокачественные (включая кисты и полипы)	часто	немеланомный рак кожи [*]	6	1
		базально-клеточная карцинома	4	<1
		плоскоклеточная карцинома	2	<1
		карцинома		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	нейтропения [*]	38	29
		тромбоцитопения [*]	32	9
		лимфоцитоз [*]	19	14
	часто	фебрильная нейтропения	4	4
		лейкоцитоз	5	4
	редко	синдром лейкостаза	<1	<1
Нарушения иммунной системы	часто	интерстициальная болезнь легких ^{*, #, a}	2	<1
Нарушения со стороны метаболизма и питания	очень часто	гиперурикемия	10	1
	нечасто	синдром лизиса опухоли ^a	1	1
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головокружение	12	< 1
		головная боль	19	1
	часто	периферическая нейропатия ^{*, a}	8	< 1
		нарушение мозгового кровообращения ^{a, #}	< 1	< 1
	нечасто	транзиторная ишемическая атака ^a	< 1	< 1
		ишемический инсульт ^{a, #}	< 1	< 1
редко				
Нарушения со стороны глаз	часто	неясность зрения	7	0

Нарушения со стороны сердца	часто	сердечная недостаточность ^{a,*,#}	2	1	
		фибрилляция предсердий	7	4	
		вентрикулярная тахикардия ^{*,a,#}	1	< 1	
Сосудистые нарушения	очень часто	геморрагии ^{*#}	32	1	
		кровоподтек [*]	25	1	
		гипертензия [*]	18	8	
	часто	носовое кровотечение	8	<1	
		петехии	6	0	
	нечасто	субдуральная гематома [#]	1	< 1	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	диарея	42	3	
		рвота	14	1	
		стоматит [*]	14	1	
		тошнота	28	1	
		запор	16	<1	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	печеночная недостаточность ^{*,a,#}	<1	<1	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	сыпь [*]	35	3	
		часто	уртикария ^a	1	<1
			эритема ^a	2	0
	онихоклазия ^a		3	0	
	нечасто	ангионевротический отек ^a	<1	<1	
		панникулит ^{*,a}	<1	<1	
нейтрофильный дерматоз ^{*,a}		<1	<1		
неизвестно	синдром Стивенса-Джонсона ^a	неизвестно	неизвестно		
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	очень часто	артралгия	20	2	
		мышечные спазмы	14	<1	
		скелетно-мышечная боль [*]	37	3	
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	очень часто	лихорадка	22	1	
		периферические отеки	18	1	
Исследования	очень часто	повышенный уровень креатинина в крови	11	< 1	

† Частота округлена до ближайшего целого числа.

* Включает условия множественности нежелательных реакций.

Включает случаи с летальным исходом.

@ Для отбора использовался термин нижнего уровня.

^a Спонтанные отчеты из пост-маркетингового опыта.

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения нежелательных реакций

Из 1552 пациентов, получавших лечение препаратом Имбрувика для лечения В-клеточных опухолей 6% пациентов прекратили лечение, преимущественно, по причине возникновения нежелательных реакций, которые включали пневмонию, фибрилляцию предсердий, тромбоцитопению, геморрагии, нейтропению, сыпь и артралгию. Нежелательные реакции, которые привели к снижению дозы, отмечались приблизительно у 8% пациентов.

Пожилые пациенты

Из 1552 пациентов, получавших лечение препаратом Имбрувика, 52% были 65 лет или старше. Пневмония 3 степени или выше (12% пациентов \geq 65 лет в сравнении с 5% пациентов < 65 лет) и тромбоцитопения (12% пациентов \geq 65 лет в сравнении с 6% пациентов < 65 лет) чаще наблюдалась среди пожилых пациентов, принимавших лечение препаратом Имбрувика.

Долгосрочная безопасность

Был проведен анализ данных по безопасности, полученных на основе долгосрочного лечения препаратом Имбрувика на протяжении 5 лет у 1284 пациентов (ранее не получавших лечение ХЛЛ/ МЛЛ $n = 162$, рецидивирующей/рефрактерной ХЛЛ/МЛЛ $n = 646$, рецидивирующей/рефрактерной лимфомы из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) $n = 370$ и макроглобулинемии Вальденстрема $n = 106$). Медиана продолжительности лечения ХЛЛ/МЛЛ составила 51 месяц (диапазон от 0.2 до 98 месяцев), с долей пациентов 70% и 52% получавших лечение в течение более 2 лет и 4 лет, соответственно. Средняя продолжительность лечения ЛКМЗ составила 11 месяцев (диапазон от 0 до 87 месяцев) с долей пациентов 31% и 17%, которые получали лечение в течение более 2 лет и 4 лет, соответственно. Средняя продолжительность лечения МВ составила 47 месяцев (диапазон от 0.3 до 61 месяцев) с долей пациентов 78% и 46%, получавших лечение в течение более 2 лет и 4 лет, соответственно. Общий известный профиль безопасности пациентов, принимавших лечение препаратом Имбрувика, оставался без изменения, за исключением возрастающей частоты случаев гипертензии, без каких-либо новых проблем безопасности. Распространенность артериальной гипертензии 3 степени и выше составляла 4% (год 0-1), 7% (год 1-2), 9% (год 2-3) и 9% (год 3-4) и 9% (год 4-5); общее число случаев за 5 лет составило 11 %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Данные о передозировке препаратом Имбрувика ограничены. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12.5 мг/кг/сут (1400 мг/день), максимальная переносимая доза не была достигнута. В отдельном исследовании у одного здорового пациента, который получил дозу 1 680 мг наблюдалось обратимое, 4 степени, повышение уровня печеночных ферментов [аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)]. Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. В случае приема дозы выше рекомендуемой, необходимо обеспечить тщательное наблюдение за состоянием пациентов, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы. Тирозинкиназы Брутона (ТКБ) ингибиторы. Ибрутиниб.

Код АТХ L01EL01

Механизм действия

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys-481) в активном центре ВТК, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ВТК, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы в путях метаболизма, связанных с сигнальной активностью 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 лимфолейкоз. Ключевая роль ВТК 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, приблизительно у 3/4 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение препаратом Имбрувика, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. $\geq 50\%$ от исходного уровня с абсолютными значениями $> 5000/\text{мкл}$), часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии. Этот эффект также наблюдался примерно у 1/3 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших лечение препаратом Имбрувика. Наблюдаемый лимфоцитоз является отражением фармакодинамического эффекта, и его не следует расценивать как прогрессирование заболевания при отсутствии других клинических проявлений. При обоих типах заболевания лимфоцитоз обычно развивается в течение первых нескольких месяцев лечения препаратом Имбрувика и обычно разрешается с медианой 8.0 недель у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) и 14 недель у пациентов ХЛЛ. У некоторых пациентов наблюдалось значительное увеличение количества циркулирующих лимфоцитов (т.е. $> 400\ 000/\text{мкл}$).

Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, принимавших лечение препаратом Имбрувика.

In vitro агрегация тромбоцитов

В исследовании *in vitro* ибрутиниб вызывал ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Ибрутиниб не показал значимого ингибирования агрегации тромбоцитов при использовании других агонистов агрегации тромбоцитов.

Влияние на интервал QT/QTc и сердечную электрофизиологию

Влияние ибрутиниба на интервал QTc оценивалось у 20 здоровых мужчин и женщин в рандомизированном двойном слепом исследовании QT с плацебо и положительным контролем. При применении дозы 1680 мг, превышающей терапевтическую, ибрутиниб не продлевал интервал QTc до какой-либо клинически значимой степени. Наибольшая верхняя граница 2-стороннего 90% ДИ базовой линии, скорректированной с учетом средних различий между ибрутинибом и плацебо, была ниже 10 мс. В этом же исследовании наблюдалось зависимое от концентрации сокращение интервала QTc (-5.3 мс [90% ДИ: -9.4, -1.1] при C_{max} 719 нг/мл после применения дозы 1680 мг, превышающей терапевтическую).

Клиническая эффективность и безопасность

ЛКМЗ

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛКМЗ оценивали у 111 пациентов в одном открытом многоцентровом исследовании II фазы (PCYC-1104-SA). Средний возраст пациентов составил 68 лет (в диапазоне от 40 до 84 лет), 77% были мужского пола, 92% - европеоидной расы. Пациенты с функциональным статусом 3 или выше согласно Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) были исключены. Медиана времени с момента

установления диагноза составляла 42 месяца, среднее количество курсов предыдущего лечения - 3 (в диапазоне от 1 до 5 курсов), в том числе 35% пациентов предварительно получили высокодозную химиотерапию, 43% - бортезомиб, 24% - леналидомид, а 11 % прошли трансплантацию аутологичных или аллогенных стволовых клеток. В начале исследования 39% пациентов имели массивную лимфаденопатию (≥ 5 см), 49% - высокий балл риска по упрощенной шкале международного прогностического индекса для ЛКМЗ (MIPi) и 72% - прогрессирующую стадию заболевания (с экстранодальным поражением и / или вовлечением костного мозга) при скрининге. Препарат Имбрувика назначали перорально в дозе 560 мг один раз в день до прогрессирования заболевания или достижения неприемлемой степени токсичности. Ответ опухоли на лечение оценивали согласно рекомендациям международной рабочей группы (IWG) для неходжкинских лимфом (НХЛ). Первичной конечной точкой в этом исследовании был общий ответ на лечение (ORR). Ответы на лечение Имбрувика приведены в таблице 2.

Таблица 2: Общий ответ на лечение (ORR) и продолжительность ответа (DOR) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛКМЗ (исследование PCYC-1104-SA)

	Всего N=111
ORR (%)	67.6
95% ДИ(%)	(58.0; 76.1)
ПО (%)	20.7
ЧО (%)	46.8
Медиана DOR (ПО + ЧО) (месяцев)	17.5 (15.8; НД)
Медиана времени до начального ответа, месяцев (диапазон)	1.9 (1.4-13.7)
Медиана времени до ПО, месяцев (диапазон)	5.5 (1.7-11.5)

ORR = общий ответ на лечение; DOR = продолжительность ответа; ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; НД = не достигнуто

Данные эффективности лечения дополнительно оценивались независимым надзорным комитетом (IRC), по оценке которого ORR составил 69%, полный ответ (ПО) - 21%, частичный ответ (ЧО) - 48%, медиана DOR – 19.6 месяца.

Общий ответ на терапию препаратом Имбрувика не зависел от предыдущего лечения, включая лечение препаратами бортезомиб и леналидомид, или факторов риска/прогностических факторов в начале лечения, наличия большой опухолевой массы, а также пола или возраста.

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика были продемонстрированы в рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы, включающем 280 пациентов с ЛКМЗ, прошедших, по крайней мере, один курс терапии (исследование MCL3001). Пациенты были рандомизированы 1:1 для получения препарата Имбрувика 560 мг один раз в день перорально в течении 21 дня; или препарата темсиrolimus по 175 мг внутривенно в 1, 8 и 15 дни первого цикла, с последующим введением по 75 мг в 1, 8 и 15 дни каждого последующего 21-дневного цикла. Лечение в обеих группах продолжалось до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой степени токсичности. Средний возраст пациентов составил 68 лет (диапазон от 34 до 88 лет), 74% были мужского пола, 87% - европеоидной расы. Медиана времени с момента установления диагноза составляла 43 месяца, среднее количество курсов предыдущего лечения – 2 (в диапазоне от 1 до 9 курсов), в том числе 51% пациентов предварительно получали высокодозную химиотерапию, 18% - бортезомиб, 5% - леналидомид, а 24 % прошли трансплантацию стволовых клеток. В начале исследования 53% пациентов имели массивную лимфаденопатию (≥ 5 см), 21% - высокий балл риска по упрощенной

шкале международного прогностического индекса для ЛКМЗ (MIPi); 60% - имели экстранодальные поражения и 54% с привлечением костного мозга при скрининге. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивалась независимым надзорным комитетом (IRC), согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ (IWCLL) для неходжкинских лимфом. Результаты оценки эффективности из исследования MCL3001 приведены в таблице 3 и на рисунке 1: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования.

Таблица 3: Результаты эффективности у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛКМЗ (исследование MCL3001)

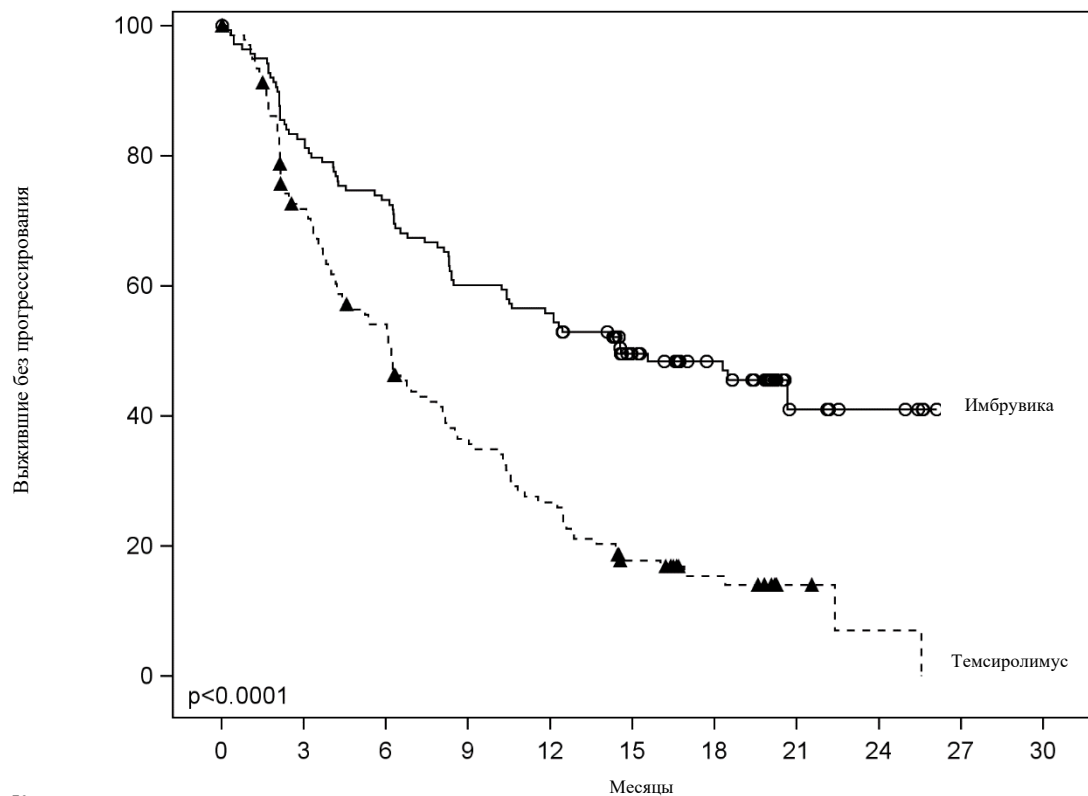
Конечная точка	Имбрувика N=139	Темсиrolимус N=141
Выживаемость без прогрессирования (PFS)^a		
Средняя выживаемость без прогрессирования (95% ДИ), (месяцы)	14.6 (10.4, НО)	6.2 (4.2, 7.9)
	ОР=0.43 [95% ДИ: 0.32, 0.58]	
Общий ответ на лечение (ORR) (%)	71.9	40.4
р-величина	p<0.0001	

НО=не оценивалось; ОР=отношение рисков; ДИ=доверительный интервал

^a оценено независимым надзорным комитетом (IRC).

Меньшая доля пациентов, получавших лечение ибрутинибом, испытывала клинически значимое ухудшение симптомов лимфомы по сравнению с пациентами, получавшими лечение темсиrolимусом (27% против 52%), а период ухудшения симптомов был меньше при применении ибрутиниба по сравнению с темсиrolимусом (ОР 0.27, p < 0.0001).

Рисунок 1: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования (ITT популяция) в исследовании MCL3001



Кол-во пациентов
в группе риска

Имбрувика	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Темсиролимус	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Имбрувика - -▲- - Темсиролимус

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

Пациенты, ранее получавшие лечение ХЛЛ

Один препарат (монотерапия)

Рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы (PCYC-1115-SA) препарата Имбрувика в сравнении с хлорамбуцилом проводилось среди пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения, в возрасте 65 лет или старше. Пациенты в возрасте от 65 до 70 лет должны иметь по крайней мере одну сопутствующую патологию, которая исключает применение передовой химио-иммунотерапии флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом. Пациенты (n = 269) были рандомизированы 1:1 для получения препарата Имбрувика 420 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой степени токсичности; или хлорамбуцил в начальной дозе 0.5 мг/кг в 1 и 15 дни каждого 28-дневного цикла в течение максимум 12 циклов с учетом увеличения дозы в организме пациента до 0.8 мг/кг в зависимости от переносимости. После подтвержденного прогрессирования заболевания пациенты, принимавшие хлорамбуцил, могли перейти на ибрутиниб.

Средний возраст пациентов составил 73 года (диапазон от 65 до 90 лет), 63% были мужского пола и 91% - европеоидной расы. 91% пациентов имели общее состояние 0 или 1, и 9% - 2 по шкале ECOG в начале лечения. В исследование были включены 269 пациентов с ХЛЛ. В начале лечения 45% пациентов имели прогрессирующую стадию заболевания (III или IV по методу Rai), 35% имели по крайней мере одну опухоль ≥ 5 см, 39% страдали анемией, 23% страдали тромбоцитопенией, у 65% наблюдался повышенный уровень $\beta 2$ -микроглобулина >3500 мкг/л, у 47% клиренс креатенина составлял < 60 мл/мин, 20% с делецией 11q, 6% с делецией 17p/опухолевого белка, и 44% с немутантной вариабельной областью тяжёлой цепи иммуноглобулина (IGHV).

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в соответствии с оценкой независимого надзорного комитета согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ продемонстрировала у 84% пациентов в группе лечения Имбрувика статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования заболевания. Результаты оценки эффективности из исследования PCYC-1115-SA приведены в таблице 4 и на рисунке 2: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования, на рисунке 3: Кривая Каплан-Мейера общей выживаемости (ОВ).

Наблюдалось статистически значимое устойчивое улучшение уровня тромбоцитов или гемоглобина в популяции ИТТ в пользу ибрутиниба по сравнению с хлорамбуцилом. У пациентов с цитопенией в начале лечения устойчивое гематологическое улучшение составило: тромбоциты 77.1% против 42.9%; гемоглобин 84.3% против 45.5% для ибрутиниба и хлорамбуцила, соответственно.

Таблица 4: Результаты эффективности в исследовании PCYC-1115-SA

Конечная точка	Имбрувика N=136	Хлорамбуцил N=133
Средняя выживаемость без прогрессирования^a		
Число случаев (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Медиана (95% ДИ), месяцы	Не достигнуто	18.9 (14.1, 22.0)
ОР (95% ДИ)	0.161 (0.091, 0.283)	
Общий ответ на лечение^a (ПО+ЧО)	82.4%	35.3%
Р-величина	<0.0001	
ОВ^b		
Число смертей (%)	3 (2.2)	17 (12.8)
ОР (95% ДИ)	0.163 (0.048, 0.558)	

ДИ=доверительный интервал; ОР=отношение рисков; ПО=полный ответ; ОВ=общая выживаемость; ЧО=частичный ответ

^a оценено независимым надзорным комитетом, медиана последующего наблюдения 18.4 месяца,

^b Медиана ОВ не достигнута для обеих групп, p<0.005 для ОВ

Рисунок 2: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования (популяция ИТТ) в исследовании PCYC-1115-SA

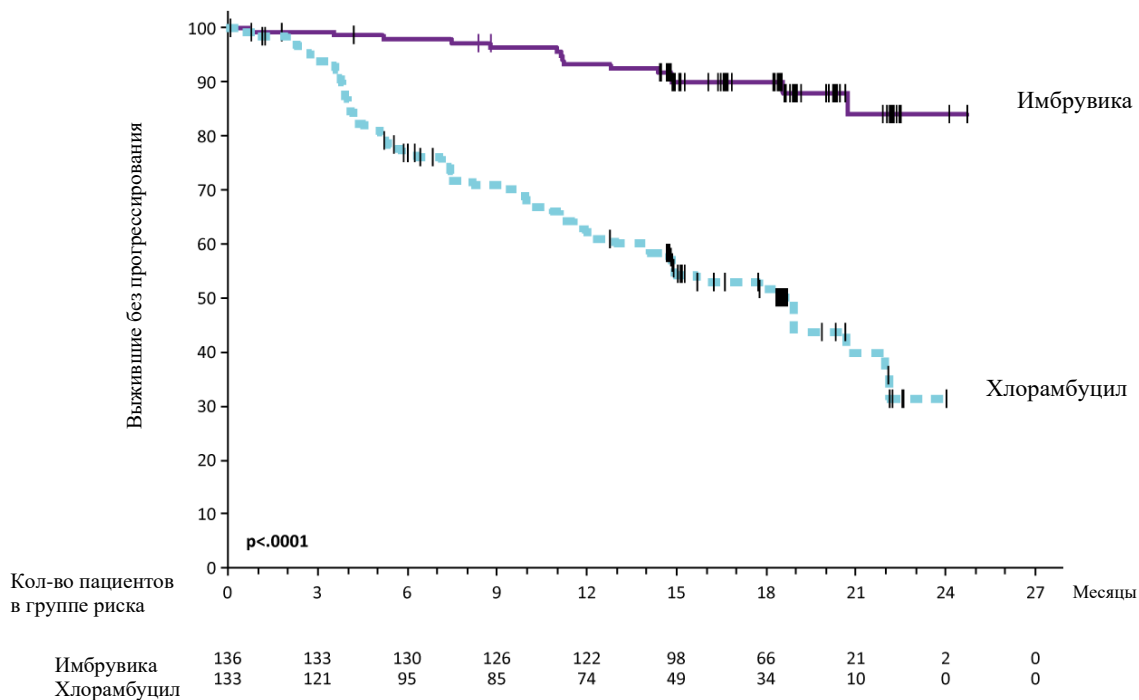
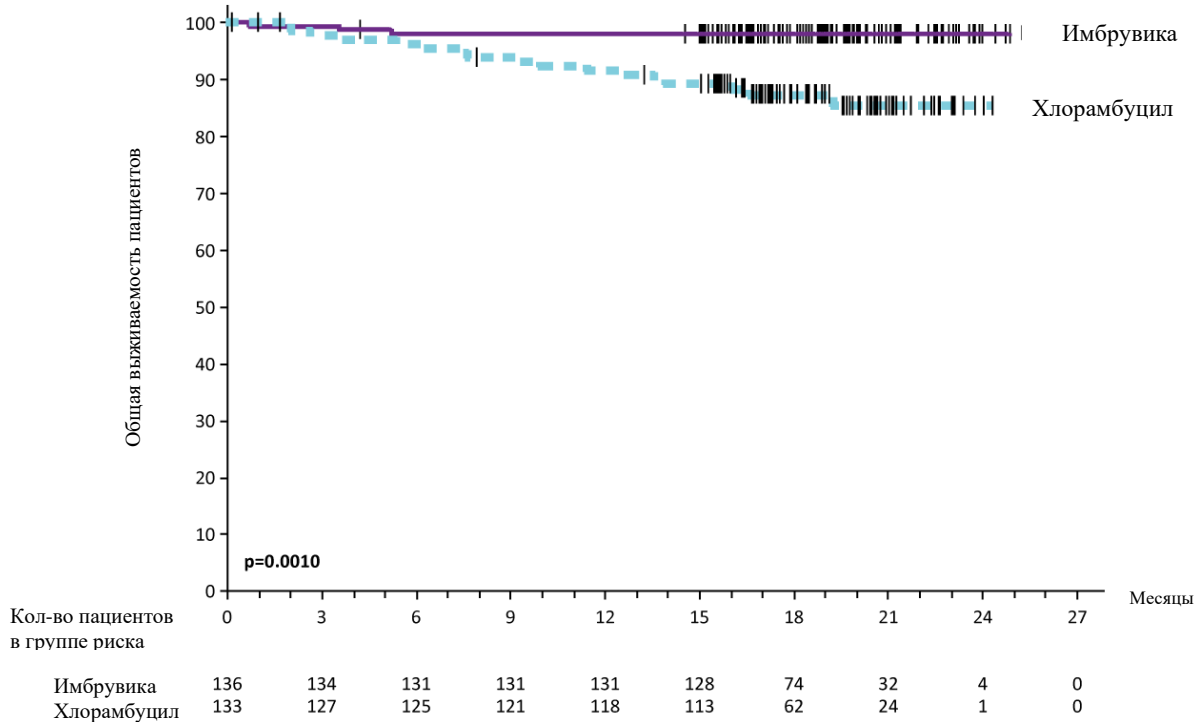


Рисунок 3: Кривая Каплан-Мейера общей выживаемости (популяция ITT) в исследовании PCYC-1115-SA



48 месяцев последующего наблюдения

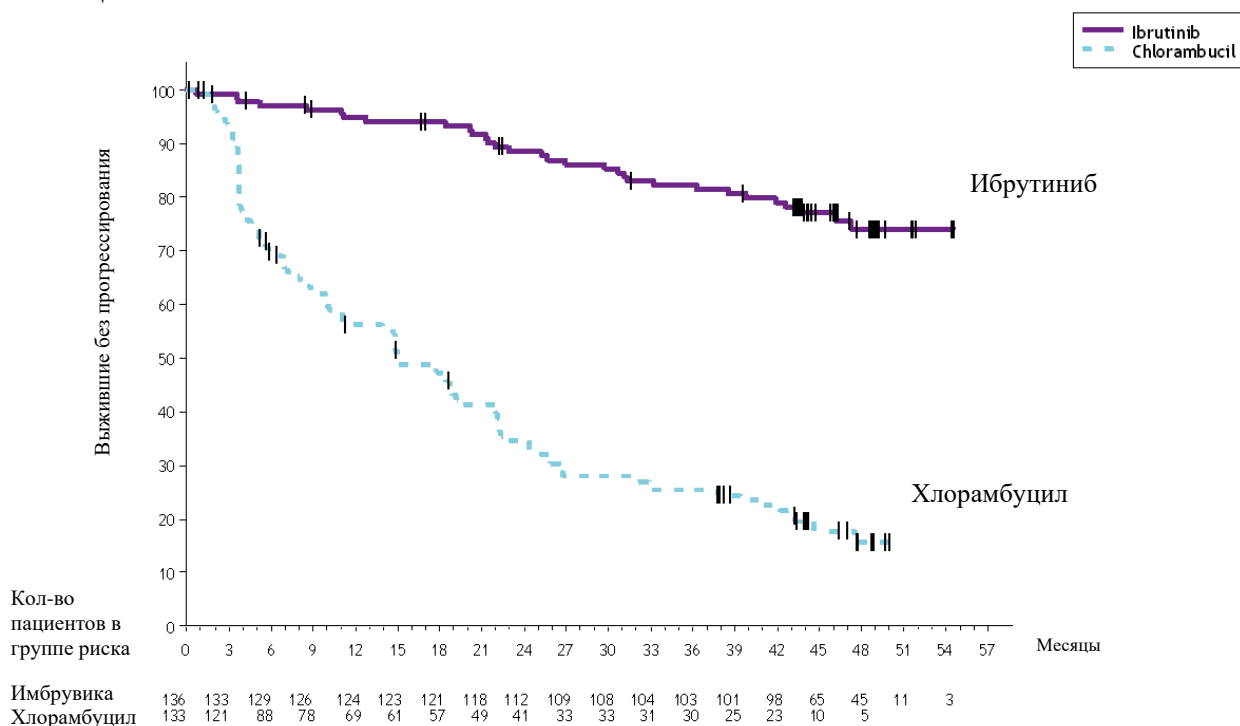
При среднем периоде последующего наблюдения 48 месяцев в исследовании PCYC-1115-SA и его расширенном исследовании наблюдалось снижение риска смертности или прогрессирования на 86% у пациентов в группе Имбрувика. Средний

уровень выживаемости без прогрессирования, оцененный исследователем, не был достигнут в группе Имбрувика и составил 15 месяцев [95% ДИ (10.22; 19.35)] в группе хлорамбуцила; (OR=0.14 [95% CI (0.09; 0.21)]). 4-летняя оценка выживаемости без прогрессирования составила 73.9% в группе Имбрувика и 15.5% в группе хлорамбуцила, соответственно. Обновленный график кривой Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования приведен на рисунке 4.

Общий ответ на лечение составил 91.2% в группе Имбрувика и 36.8% в группе хлорамбуцила. Показатель полного ответа, согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ, составил 16.2% в группе Имбрувика и 3.0% в группе хлорамбуцила. В период длительного последующего наблюдения 73 пациента (54.9%), первоначально рандомизированных в группу хлорамбуцила, впоследствии получали ибрутиниб в качестве перекрестного лечения. Ориентир по Каплан-Мейеру для ОВ за 48 месяцев в группе Имбрувика составил 85.5%.

Эффект лечения ибрутинибом в исследовании PCYC-1115-CA был одинаковым у пациентов с высоким уровнем риска с делецией 17p/TP53 мутацией, делецией 11q и/или немутантной вариабельной областью тяжёлой цепи иммуноглобулина (IGHV).

Рисунок 4: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования (популяция ITT) в исследовании PCYC-1115-CA, с последующим наблюдением 48 месяцев



Комбинированная терапия

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, не получавших лечения, были дополнительно оценены в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании III фазы (PCYC-1130-CA) Имбрувика в сочетании с обинутузумабом по сравнению с хлорамбуцилом в сочетании с обинутузумабом. В исследование были включены пациенты в возрасте 65 лет и старше или в возрасте < 65 лет с сопутствующими заболеваниями, пониженной функцией почек, с клиренсом креатинина < 70 мл/мин, или наличием del17p / TP53 мутации. Пациенты (n = 229) были рандомизированы 1:1 для получения препарата Имбрувика 420 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой степени токсичности; или 0.5 мг/кг хлорамбуцила в 1 и 15 дни каждого 28-дневного цикла,

течение 6 циклов. В обеих группах пациенты получали 1000 мг обинутузумаба в 1, 8 и 15 дни первого цикла с последующим лечением в первый день из 5 последующих циклов (всего 6 циклов по 28 дней каждый). Первая доза обинутузумаба была разделена между 1-м днем (100 мг) и 2-м днем (900 мг).

Средний возраст составил 71 год (диапазон от 40 до 87 лет), 64% были мужского пола, 96% - европеоидной рассы. Все пациенты имели общее состояние 0 (48%) или 1-2 (52%) по шкале ECOG в начале лечения. В начале лечения 52% пациентов имели прогрессирующую стадию заболевания (III или IV по методу Rai), 32% имели массивную лимфаденопатию (≥ 5 см), 44% страдали анемией, 22% страдали тромбоцитопенией, у 28% клиренс креатенина составлял <60 мл/мин и имели средний показатель 4 (диапазон от 0 до 12) по кумулятивной шкале рейтинга заболеваний. В начале лечения у 65% пациентов наблюдались ХЛЛ/МЛЛ с высокими факторами риска (делеция 17p/TP53 [18%], делеция 11q [15%], или немутантной IGHV [54%]).

Выживаемость без прогрессирования была оценена независимым наблюдательным комитетом.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в соответствии с оценкой независимого надзорного комитета согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ продемонстрировала у 77% пациентов в группе лечения Имбрувика статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования заболевания.

При средней продолжительности периода последующего наблюдения 31 месяц, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группе Имбрувика + обинутузумаб не была достигнута и составила 19 месяцев в группе хлорамбуцил + обинутузумаб. Результаты оценки эффективности из исследования PCYC-1130-SA приведены в таблице 5 и на рисунке 5: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования.

Таблица 5: Результаты эффективности в исследовании PCYC-1130-SA

Конечная точка	Имбрувика+обинутузумаб N=113	Хлорамбуцил + обинутузумаб N=116
Средняя выживаемость без прогрессирования^a		
Количество случаев (%)	24 (21.2)	74 (63.8)
Медиана (95% ДИ), месяцы	Не достигнута	19.0 (15.1; 22.1)
ОР (95% ДИ)	0.23 (0.15, 0.37)	
Общий ответ на лечение^a (%)	88.5	73.3
ПО ^b	19.5	7.8
ЧО ^c	69.0	65.5

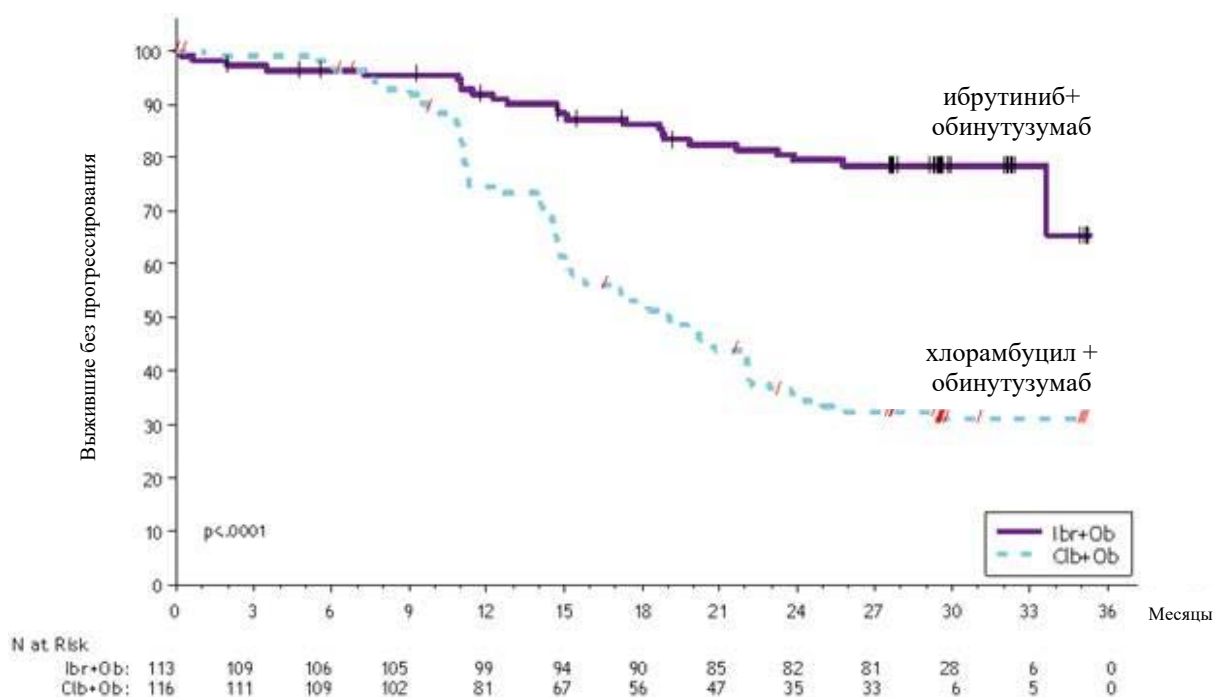
ДИ=доверительный интервал; ОР=отношение рисков; ПО=полный ответ; ЧО=частичный ответ,

^a оценено независимым надзорным комитетом,

^b Включает 1 пациента в группе Имбрувика + обинутузумаб с полным ответом с полной ремиссией с неполным восстановлением костного мозга,

^c ЧО=ЧО+nЧО,

Рисунок 5: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования (популяция ITT) в исследовании PCYC-1130-SA



Эффект лечения ибрутинибом был постоянным в популяции ХЛЛ/МЛЛ с высокими факторами риска (делеция 17p/TP53, делеция 11q или немутантным IGHV), ОР с выживаемостью без прогрессирования 0.15 [95% ДИ (0.09, 0.27)], как показано в таблице 6. Двухлетняя оценка уровня выживаемости без прогрессирования для популяции с высоким уровнем риска ХЛЛ/МЛЛ составила 78.8% [95% ДИ (67.3, 86.7)] и 15.5% [95% ДИ (8.1, 25.2)] в группе Имбрувика + обинутузумаб и хлорамбуцил + обинутузумаб, соответственно.

Таблица 6: Анализ выживаемости без прогрессирования по подгруппам (исследование PCYC-1130-CA)

	N	Отношение рисков	95% ДИ
Все пациенты	229	0.231	0.145; 0.367
Высокий риск (делеция 17p/TP53/делеция 11q/немутантный IGHV)			
Да	148	0.154	0.087; 0.270
Нет	81	0.521	0.221; 1.231
Мутации делеция 17p/TP53			
Да	41	0.109	0.031; 0.380
Нет	188	0.275	0.166; 0.455
метод FISH			
Делеция 17p	32	0.141	0.039; 0.506
Делеция 11q	35	0.131	0.030; 0.573
Другие	162	0.302	0.176; 0.520
Немутантный IGHV			
Да	123	0.150	0.084; 0.269
Нет	91	0.300	0.120; 0.749
Возраст			
<65	46	0.293	0.122; 0.705
≥65	183	0.215	0.125; 0.372
Массивная лимфаденопатия			
<5 см	154	0.289	0.161; 0.521

≥5 см	74	0.184	0.085; 0.398
Метод RAi			
0/II	110	0.221	0.115; 0.424
III/IV	119	0.246	0.127; 0.477
Выживаемость без прогрессирования по шкале ECOG			
0	110	0.226	0.110; 0.464
1-2	119	0.239	0.130; 0.438

Отношение рисков основано на не стратифицированном анализе

Инфузионные реакции любой степени наблюдались у 25% пациентов, получавших Имбрувика+обинутузумаб, и у 58% пациентов, получавших хлорамбуцил+обинутузумаб. Инфузионные реакции 3 степени и выше или тяжелые инфузионные реакции наблюдались у 3% пациентов, получавших Имбрувика+обинутузумаб и у 9% получавших хлорамбуцил+обинутузумаб.

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с ранее нелеченым ХЛЛ или МЛЛ дополнительно оценивалась в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании фазы III (E1912); препарат Имбрувика применялся в комбинации с ритуксимабом (IR) по сравнению со стандартной схемой химио-терапии, состоящей из флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (FCR). В исследование были включены ранее нелеченные пациенты с ХЛЛ или МЛЛ в возрасте 70 лет и младше. Пациенты с del17p были исключены из исследования. Пациенты (n = 529) были рандомизированы 2:1 для получения IR или FCR. Препарат Имбрувика применялся в дозе 420 мг в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Флударабин вводился в дозе 25 мг/м² и циклофосфамид – в дозе 250 мг/м²; оба препарата вводились в 1, 2 и 3 дни в циклах 1 - 6. Введение ритуксимаба начиналось в группе IR со 2-го цикла и в группе FCR – с 1-го цикла; вводимая доза составляла 50 мг/м² в 1-й день первого цикла, 325 мг/м² во 2-й день первого цикла и 500 мг/м² в 1-й день 5-ти последующих циклов, всего проводили 6 циклов. Каждый цикл составлял 28 дней.

Средний возраст составлял 58 лет (от 28 до 70 лет), 67% составляли мужчины и 90% составляли представители европейской расы. Все пациенты имели исходный статус ECOG 0, или 1 (98%), или 2 (2%). Исходно, 43% пациентов имели III или IV стадию Rai и 59% пациентов имели ХЛЛ / МЛЛ с высокими факторами риска (мутация TP53 [6%], del11q [22%] или немутантный IGHV [53%]).

При среднем времени последующего наблюдения в исследовании, составляющем 37 месяцев, результаты эффективности для исследования E1912 приведены в таблице 7. Кривые Каплана-Мейера для ВБП, оцененные в соответствии с критериями Международной рабочей группы по ХЛЛ, и Общая выживаемость представлены на рисунках 6 и 7, соответственно.

Таблица 7: Результаты эффективности в исследовании E1912

Конечная точка	ибрутиниб+ритуксимаб (IR) N=354	флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) N=175
Выживаемость без прогрессирования		
Количество случаев (%)	41 (12)	44 (25)
Прогрессирование заболевания	39	38
Случай смерти	2	6
Медиана (95% ДИ), месяцы	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
ОР (95% ДИ)	0.34 (0.22, 0.52)	
P-значение ^a	<0.0001	
Общая выживаемость		
Количество смертей (%)	4 (1)	10 (6)
ОР (95% CI)	0.17 (0.05, 0.54)	

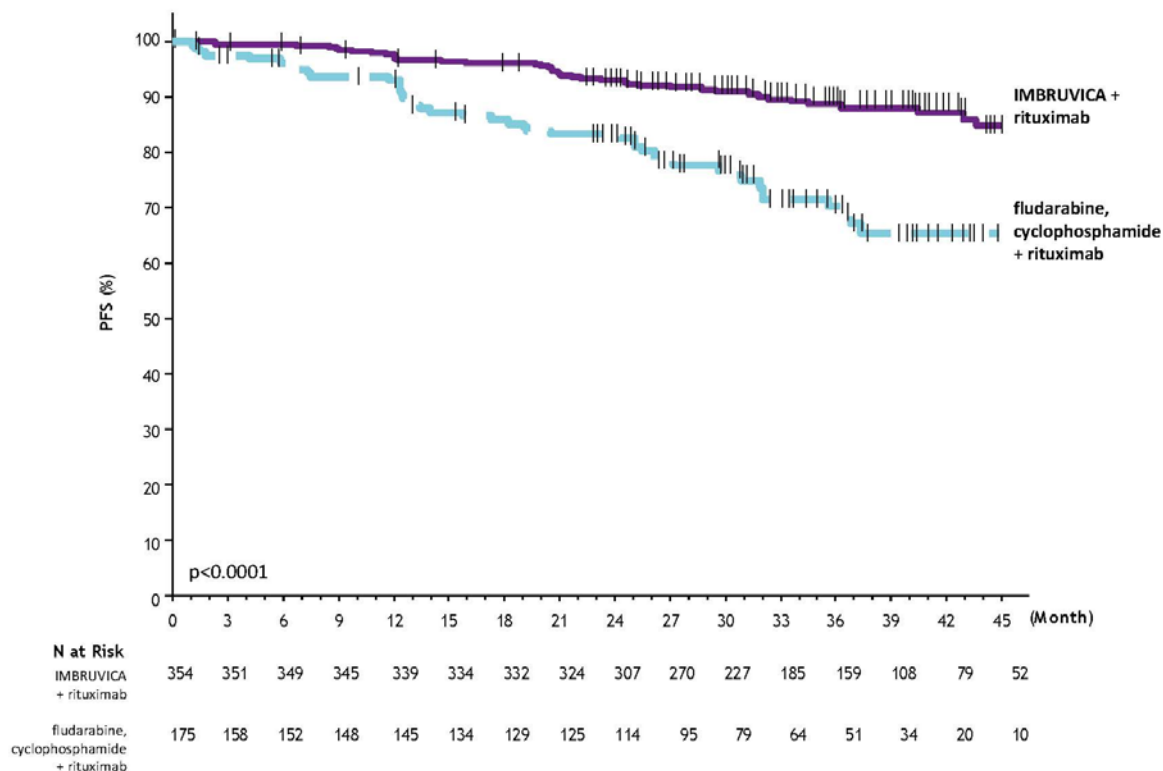
Р-значение ^a	0.0007	
Общая частота ответа ^b (%)	96.9	85.7

^a Р-значение получено из нестратифицированного лог-рангового теста.

^b по оценке исследователя.

ОР = отношение рисков; NE = не подлежит оценке

Рисунок 6: Кривая Каплана-Мейера ВВП (ITT-популяция) в исследовании E1912



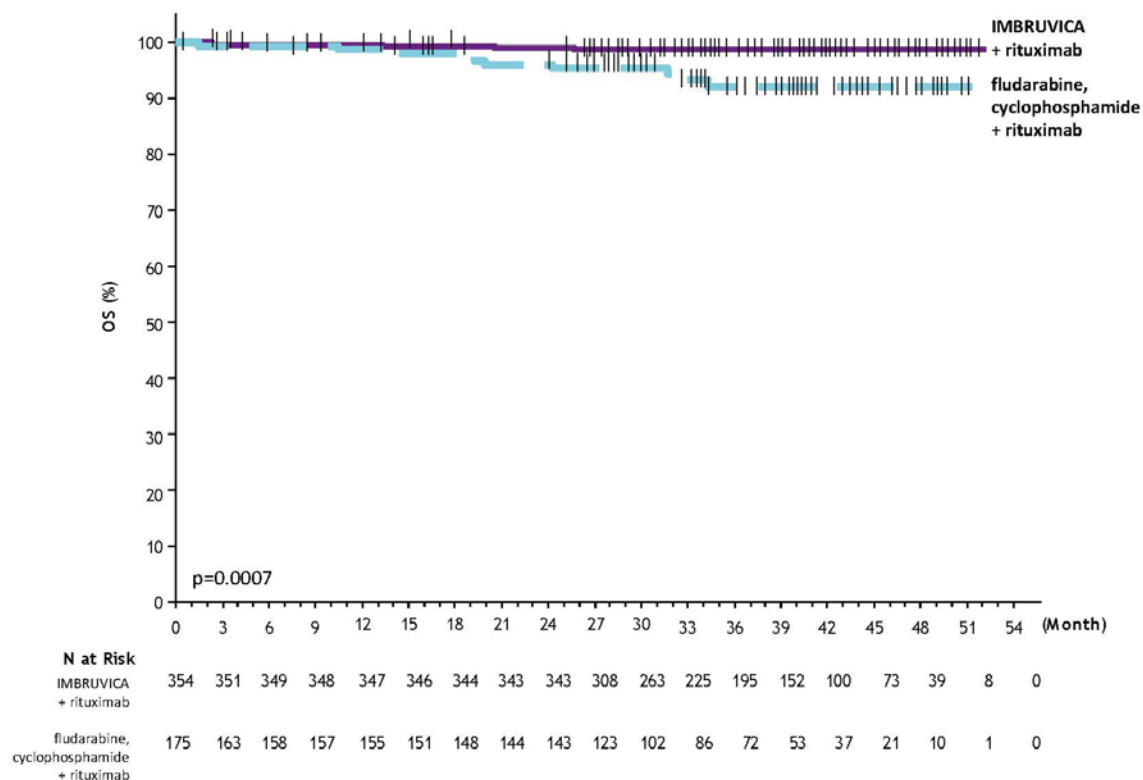
Эффект лечения ибрутинибом был постоянным в популяции ХЛЛ/МЛЛ с высоким риском (мутация TP53, del11q или немутантныйIGHV) с ОР ВВП 0.23 [95% ДИ (0.13, 0.40)], $p < 0.0001$, как показано в таблице 8. Уровень 3-летней ВВП для популяции с ХЛЛ/МЛЛ с высоким риском составлял 90.4% [95% ДИ (85.4, 93.7)] и 60.3% [95% ДИ (46.2, 71.8)] в группах IR и FCR, соответственно.

Таблица 8: Подгрупповой анализ ВБП (Исследование E1912)

	N	Отношение рисков	95% ДИ
Все пациенты	529	0.340	0.222, 0.522
Высокий риск (TP53/del11q/немутантный IGHV)			
Да	313	0.231	0.132, 0.404
Нет	216	0.568	0.292, 1.105
del11q			
Да	117	0.199	0.088, 0.453
Нет	410	0.433	0.260, 0.722
Немутантный IGHV			
Да	281	0.233	0.129, 0.421
Нет	112	0.741	0.276, 1.993
Массивная лимфаденопатия			
<5 см	316	0.393	0.217, 0.711
≥5 см	194	0.257	0.134, 0.494
Стадия Rai			
0/I/II	301	0.398	0.224, 0.708
III/IV	228	0.281	0.148, 0.534
ECOG			
0	335	0.242	0.138, 0.422
1-2	194	0.551	0.271, 1.118

Отношение рисков на основе не стратифицированного анализа

Рисунок 7: Кривая Каплан-Мейера по Общей выживаемости (ITT популяция) в исследовании E1912



Пациенты с ХЛЛ прошедшие по крайней мере один курс предшествующей терапии
Один препарат (монотерапия)

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с ХЛЛ были продемонстрированы в одном неконтролируемом исследовании и одном рандомизированном контролируемом исследовании. Открытое многоцентровое исследование (PCYC-1102-CA) включало 51 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ХЛЛ, которые получали дозу 420 мг один раз в день. Применение препарата Имбрувика продолжалось до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой степени токсичности. Средний возраст составил 68 лет (диапазон от 37 до 82 лет), среднее время с момента постановки диагноза составляло 80 месяцев, а среднее количество предшествующих курсов лечения составляло 4 (диапазон: от 1 до 12 курсов), включая 92.2 % нуклеозидным аналогом, 98.0% ритуксимабом, 86.3% алкилятором, 39.2% бендамустином, 19.6% офатумумабом. В начале лечения, 39.2 % пациентов имели IV стадию заболевания по методу Rai, 45.1% имели массивную лимфаденопатию (≥ 5 см), 35.3% имели делецию 17p хромосомы, и 31.4% имели делецию 11q хромосомы.

Общий ответ на лечение был оценен исследователями и независимым наблюдательным комитетом, согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ 2008 г. При средней продолжительности последующего наблюдения 16.4 месяцев, общий ответ на лечение по данным независимого наблюдательного комитета для 51 пациента с рецидивирующей или рефрактерной формой заболевания составил 64.7% (95% ДИ: 50.1%; 77.6%), всех частичных ответов. Общий ответ на лечение, учитывая частичный ответ, лимфоцитоза составил 70.6%. Среднее время ответа составило 1.9 месяца. Длительность ответа варьировалась от 3.9 до 24.2+ месяцев. Средняя длительность ответа не была достигнута.

Рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы по изучению действия препарата Имбрувика по сравнению с офатумумабом (PCYC-1112-CA) проводили у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ХЛЛ. Пациенты (n = 391) были рандомизированы 1:1 для получения препарата Имбрувика 420 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемого уровня токсичности; или офатумумаба до 12 доз (300/2000 мг). Пятьдесят семь пациентов, рандомизированных для получения офатумумаба, перешли после прогрессирования заболевания в группу препарата Имбрувика. Средний возраст пациентов составил 67 лет (диапазон от 30 до 88 лет), 68% были мужского пола, 90% - европеоидной расы. Все пациенты имели общее состояние 0 или 1 по шкале ECOG в начале лечения. Медиана времени с момента установления диагноза составляла 91 месяц, а среднее количество предыдущих курсов лечения - 2 (в диапазоне от 1 до 13 курсов). В начале лечения 58% пациентов имели по крайней мере одну опухоль ≥ 5 см. 32% пациентов имели делецию 17p (50% имели делецию 17p/мутацию TP53), 24% - делецию 11q, и 47% имели немутантный IGHV.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в соответствии с оценкой независимого наблюдательного комитета согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ продемонстрировала 78% пациентов в группе лечения Имбрувика статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования заболевания. Анализ общей выживаемости (ОВ) продемонстрировал у 57% пациентов в группе лечения Имбрувика статистически значимое снижение риска смерти. Результаты оценки эффективности из исследования PCYC-1112-CA приведены в таблице 9.

Таблица 9: Результаты эффективности у пациентов с ХЛЛ (исследование PCYC-1112-CA)

Конечная точка	Имбрувика N = 195	Офатумумаб N = 196
Средняя выживаемость без прогрессирования	Не достигнуто	8.1 месяца
	НД = 0.215 [95% ДИ: 0.146; 0.317]	

Общая выживаемость ^a	НД = 0.434 [95% ДИ: 0.238; 0.789] ^b НД = 0.387 [95% ДИ: 0.216; 0.695] ^c	
Общий ответ на лечение ^{d,c} (%)	42.6	4.1
Общий ответ на лечение, включая ЧО с лимфоцитозом ^d (%)	62.6	4.1

ОР=отношение рисков; ДИ=доверительный интервал; ЧО=частичный ответ

^a Медиана ОВ не достигнута в обеих группах лечения, $p < 0.005$ для ОВ.

^b Пациенты, рандомизированные для получения офатумумаба были цензурированы до начала приема Имбрувика.

^c Анализ чувствительности у пациентов из перекрестно группы, получавших офатумумаб, не был цензурирован на дату приема первой дозы Имбрувика.

^d Согласно независимому наблюдательному комитету, повторная КТ необходима для подтверждения ответа.

^e Все ЧО достигнуты; $p < 0.0001$ для общего ответа на лечение.

Средняя продолжительность последующего наблюдения = 9 месяцев

Эффективность была подобной во всех подгруппах пациентов, в том числе у пациентов с наличием или без делеции 17p, заранее установленным фактором стратификации (таблица 10).

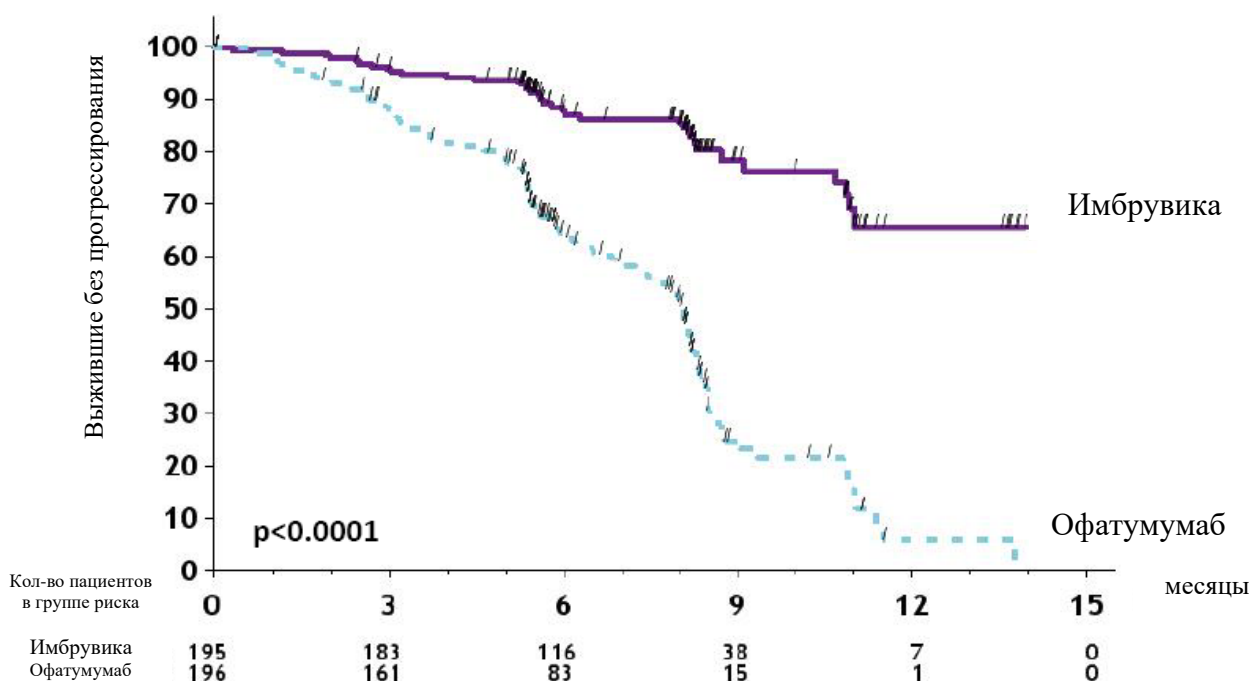
Таблица 10: Анализ выживаемости без прогрессирования по подгруппам (исследование PCYC-1112-CA)

	N	Отношение рисков	95% ДИ
Все пациенты	391	0.210	(0.143; 0.308)
Делеция 17P			
Да	127	0.247	(0.136; 0.450)
Нет	264	0.194	(0.117; 0.323)
Резистентность к аналогам пурина			
Да	175	0.178	(0.100; 0.320)
Нет	216	0.242	(0.145; 0.404)
Возраст			
<65	152	0.166	(0.088; 0.315)
≥65	239	0.243	(0.149; 0.395)
Количество предыдущих линий терапии			
<3	198	0.189	(0.100; 0.358)
≥3	193	0.212	(0.130; 0.344)
Массивная лимфаденопатия			
<5 см	163	0.237	(0.127; 0.442)
≥5 см	225	0.191	(0.117; 0.311)

Отношение рисков основано не-стратифицированном анализе

Кривая Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания показана на рисунке 8.

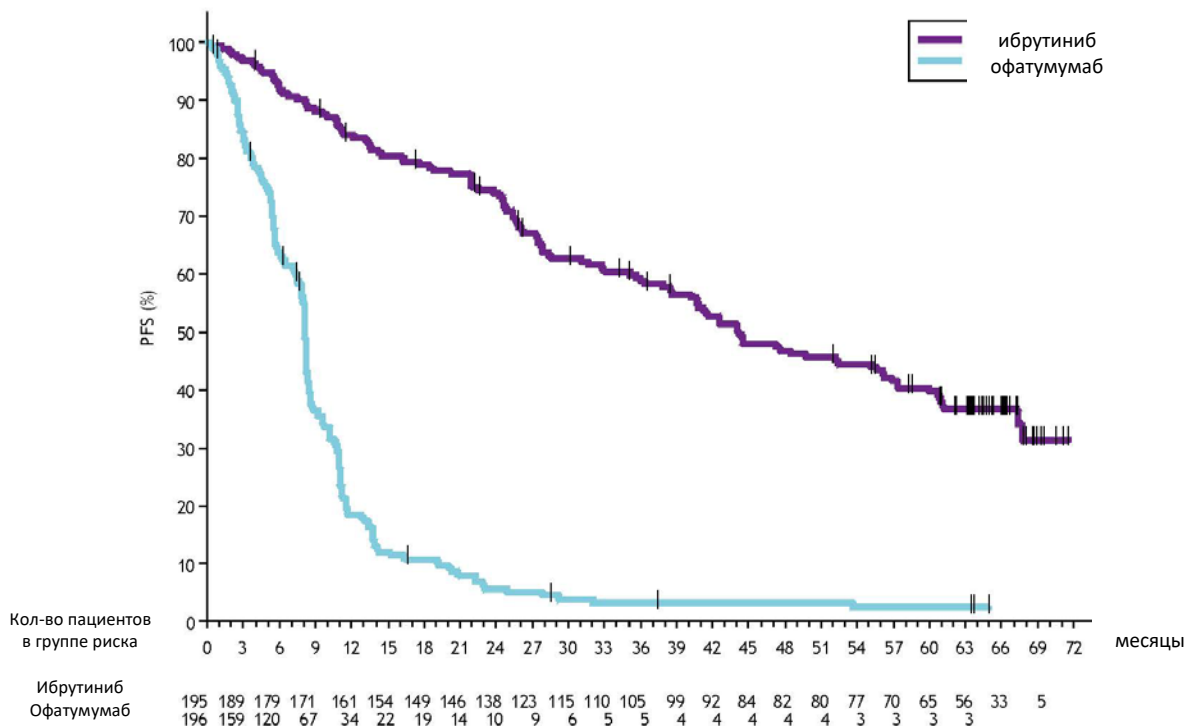
Рисунок 8: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования (ITT популяция) в исследовании PCYC-1112- CA



Финальный анализ к 65 месяцам последующего наблюдения

При среднем периоде последующего наблюдения 65 месяцев в исследовании PCYC-1112-SA наблюдалось снижение риска смертности или прогрессирования на 85% у пациентов в группе Имбрувика. Средний уровень выживаемости без прогрессирования, оцененный исследователем, согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ, составил 44.1 месяц [95% ДИ (38.47, 56.18)] в группе Имбрувика и 8.1 месяц [95% ДИ (7.79, 8.25)] в группе офатумумаба соответственно, ОР=0.15 [95% ДИ (0.11, 0.20)]. Обновленный график кривой Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования приведен на рисунке 9. Общий ответ на лечение составил 87.7% в группе Имбрувика и 22.4 % в группе офатумумаба. В период длительного последующего наблюдения 133 (67.9 %) из 196 пациентов, первоначально рандомизированных в группу офатумумаба, впоследствии получали ибрутиниб в качестве перекрестного лечения. Средний показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП), оцененный исследователем (время от рандомизации до события ВБП после первой последующей противоопухолевой терапии) в соответствии с критериями Международного семинара по ХЛЛ, составлял 65.4 месяца [95% ДИ (51.61, не поддается оценке)] в группе Имбрувика и 38.5 месяца [95% ДИ (19.98, 47.24)] в группе офатумумаба соответственно; ОР = 0.54 [95% ДИ (0.41, 0.71)]. Медиана ОВ составляла 67.7 месяца [95% ДИ (61.0, не поддается оценке)] в группе Имбрувика. Эффект лечения ибрутинибом в исследовании PCYC-1112-SA был одинаковым у пациентов с высоким уровнем риска с делецией 17p/мутацией TP53, делецией 11q и/или немутантной варибельной областью тяжёлой цепи иммуноглобулина (IGHV).

Рисунок 9: Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования (ПТТ популяция) в исследовании PCYC-1112-SA, при финальном анализе данных 65 месяцев последующего наблюдения



Комбинированная терапия

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов ранее получавших лечение по поводу ХЛЛ, были дополнительно оценены в рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы, препарата Имбрувика в сочетании с BR в сравнении с плацебо + BR (исследование CLL3001). Пациенты (n=578) были рандомизированы 1:1 для получения препарата Имбрувика 420 мг или плацебо в комбинации с BR ежедневно до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой степени токсичности. Все пациенты получали BR в течение максимум шести 28-дневных циклов. Бендамустин вводили в дозировке 70 мг/м² внутривенно в течение 30 минут в 2 и 3 дни 1-го цикла, и в 1 и 2 дни циклов 2-6, до 6 циклов. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м² в 1-ый день 1-го цикла, и 500 мг/м² в 1-ый день со 2 по 6 цикл. Девяносто пациентов, рандомизированных в группу плацебо + BR, перешли в группу для получения Имбрувика после подтверждения прогрессирования независимым наблюдательным комитетом. Средний возраст составил 64 года (диапазон от 31 до 86 лет), 66% были мужского пола и 91% - европеоидной расы. Все пациенты имели общее состояние 0 или 1 по шкале ECOG в начале лечения. Среднее время с момента постановки диагноза составляло 6 лет, а среднее значение количества предшествующих курсов лечения составило 2 (диапазон от 1 до 11 процедур). В начале лечения 56% пациентов имели по крайней мере одну опухоль ≥5 см, 26% имели делецию 11q. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была оценена независимым надзорным комитетом согласно критериям международной рабочей группы по ХЛЛ. Результаты оценки эффективности из исследования CLL3001 приведены в таблице 11.

Таблица 11: Результаты оценки эффективности у пациентов с ХЛЛ (исследование CLL3001)

Конечная точка	Имбрувика+BR N=289	Плацебо+BR N=289
----------------	-----------------------	---------------------

Выживаемость без прогрессирования^a		
Медиана (95% ДИ), месяцы	Не достигнута	13.3 (11.3, 13.9)
	OR=0.203 [95% ДИ: 0.150, 0.276]	
Общий ответ на лечение ^b %	82.7	67.8
Общая выживаемость ^c	OR=0.628 [95% ДИ: 0.385, 1.024]	

ДИ=доверительный интервал; ОР=отношение рисков;

^a оценено независимым наблюдательным комитетом,

^b оценено независимым наблюдательным комитетом, Общий ответ на лечение (полный ответ, полным ответом с полной ремиссией с неполным восстановлением костного мозга, нодулярный частичный ответ, частичный ответ),

^c Медиана общей выживаемости не достигнута в обеих группах

Макроглобулинемия Вальденстрема

Один препарат (монотерапия)

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика при МВ (IgM-выделяющие лимфоплазмочитарные лимфомы) оценивали в открытом, многоцентровом исследовании с одной группой, включавшем 63 ранее леченных пациента. Средний возраст 63 года (диапазон: от 44 до 86 лет), 76% были мужчины, и 95% европеоиды. Все пациенты имели исходный функциональный статус 0 или 1 согласно ECOG. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 74 месяца, среднее количество предыдущих курсов лечения составило 2 (диапазон: от 1 до 11 процедур). До начала исследования, средние сывороточные значения IgM составили 3.5 г/дл, и 60% пациентов страдали анемией (гемоглобин \leq 11 г/дл или 6.8 ммоль/л).

Имбрувика принимали перорально по 420 мг один раз в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой в этом исследовании являлся общий ответ на лечение согласно оценке исследователей. Общий ответ на лечение и длительность ответа оценивали с использованием критериев, принятых на третьей Международной встрече по макроглобулинемии Вальденстрема. Ответы на лечение препаратом Имбрувика приведены в таблице 12.

Таблица 12: Общий ответ на лечение и продолжительность ответа у пациентов с МВ

	Всего (N=63)
Общий ответ на лечение (%)	87.3
95% ДИ (%)	(76.5, 94.4)
ОХЧО(%)	14.3
ЧО (%)	55.6
МО (%)	17.5
Медиана продолжительности ответа - месяцы (диапазон)	НД (0.03+, 18.8+)

ДИ=доверительный интервал; НД=не достигнуто; МО=минимальный ответ; ЧО=частичный ответ; ОХЧО=очень хороший частичный ответ; Общий ответ на лечение=МО+ЧО+ОХЧО

Медиана последующего наблюдения исследования = 14,8 месяцев

Медиана времени до ответа составила 1.0 мес (диапазон: 0.7-13.4 месяцев).

Данные эффективности лечения дополнительно оценивались независимым наблюдательным комитетом (IRC), по оценке которого общий ответ на лечение составил 83%, ОХЧО 11% и ЧО 51%.

Комбинированная терапия

Безопасность и эффективность Имбрувика у пациентов с ВМ были дополнительно оценены у пациентов с ранее не получавшим лечение или ранее получавших лечение ВМ в рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании фазы 3 препарата Имбрувика в сочетании с ритуксимабом по сравнению с плацебо в комбинации с ритуксимабом (РСУС-1127-СА). Пациенты (n=150) были рандомизированы для

получения препарата Имбрувика 420 мг или плацебо в комбинации с ритуксимабом до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой степени токсичности. Ритуксимаб вводили еженедельно в дозе 375 мг/м² в течение 4 последовательных недель (недели 1-4) с последующим повторным курсом еженедельного введения ритуксимаба в течение 4 последовательных недель (недели 17-20).

Средний возраст составил 69 лет (диапазон от 36 до 89 лет), 66% были мужского пола, 79% - европеоидной расы. 93% пациентов имели общее состояние 0 или 1, и 7% пациентов - 2 по шкале ECOG в начале лечения. 45% процентов пациентов ранее не получали лечения, а 55% пациентов ранее проходили лечение. Среднее время с момента постановки диагноза составляло 52.6 месяцев (пациенты, ранее не проходившие лечение =6.5 месяцев, пациенты, ранее проходившие лечение=94.3 месяцев). Среди пациентов проходивших лечение среднее значение курсов лечения составило 2 (диапазон от 1 до 6 процедур). В начале лечения среднее значение IgM в сыворотке крови пациентов составило 3.2 г/дл (диапазон от 0.6 до 8.3 г/дл), у 63% пациентов наблюдалась анемия (гемоглобин ≤11 г/дл), 77% имели мутации MYD88 L265P, у 13% - отсутствовали мутации MYD88 L265P, и у 9% не удалось произвести анализ на наличие мутаций.

При первичном анализе, с медианой последующего наблюдения 26.5 месяцев, отношение рисков ВВП, оцененное независимым наблюдательным комитетом (IRC), составило 0.20 [95% ДИ (0.11, 0.38)] ОР выживаемости без прогрессирования для пациентов ранее получавших/не получавших лечение, пациентов с/без мутаций MYD88 L265P были одинаковы с ОР выживаемости без прогрессирования для популяции ИТТ.

Инфузионные реакции 3 или 4 степени наблюдались у 1% пациентов, получавших Имбрувика + ритуксимаб, и у 16% пациентов, получавших плацебо + ритуксимаб.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли в виде увеличения IgM наблюдалось у 8.0% пациентов в группе Имбрувика + ритуксимаб и у 46.7% пациентов в группе плацебо + ритуксимаб.

Финальный анализ через 63 месяца наблюдения

При общем периоде последующего наблюдения 63 месяца результаты эффективности, оцененные независимым наблюдательным комитетом (IRC) на момент финального анализа для исследования РСУС-1127-СА, представлены в таблице 13 и кривая Каплан-Мейера для ВВП представлена на рисунке 10. Отношения рисков ВВП для ранее не леченных пациентов (0.31 [95% ДИ (0.14, 0.69)]) и ранее леченных пациентов (0.22 [95% ДИ (0.11, 0.43)]) соответствовали отношению рисков ВВП для ИТТ-популяции.

Таблица 13: Результаты эффективности в исследовании РСУС-1127-СА (Финальный анализ*)

Конечная точка	Имбрувика + P N=75	Плацебо + P N=75
Выживаемость без прогрессирования^{a, b}		
Количество случаев (%)	22 (29)	50 (67)
Медиана (95% CI), месяцы	Не достигнуто	20.3 (13.0, 27.6)
ОР (95% ДИ)	0.25 (0.15, 0.42)	
P-значение	<0.0001	
Время до следующего лечения		
Медиана (95% ДИ), месяцы	Не достигнуто	18.1 (11.1, 33.1)
ОР (95% ДИ)	0.1 (0.05, 0.21)	
Лучший общий ответ (%)		
ПО	1.3	1.3
ОХЧО	29.3	4.0
ЧО	45.3	25.3
МО	16.0	13.3

Общий уровень ответа^c (ПО, ОХЧО, ЧО, МО) (%)	69 (92.0)	33 (44.0)
Медиана продолжительности общего ответа, месяцы (уровень)	Не достигнуто (2.7, 58.9+)	27.6 (1.9, 55.9+)
Уровень ответа (ПО, ОХЧО, ЧО)^{c, d} (%)	57 (76.0)	23 (30.7)
Медиана продолжительности ответа, месяцы (уровень)	Не достигнуто (1.9+, 58.9+)	Не достигнуто (4.6, 49.7+)
Уровень устойчивого повышения гемоглобина^{c, e} (%)	77.3	42.7

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ОР = отношение рисков; МО = минимальный ответ
 ЧО = частичный ответ; P = ритуксимаб; ОХЧО = очень хороший частичный ответ

* Медиана времени последующего наблюдения в исследовании = 49.7 месяцев.

^a по оценке независимого наблюдательного комитета (IRC).

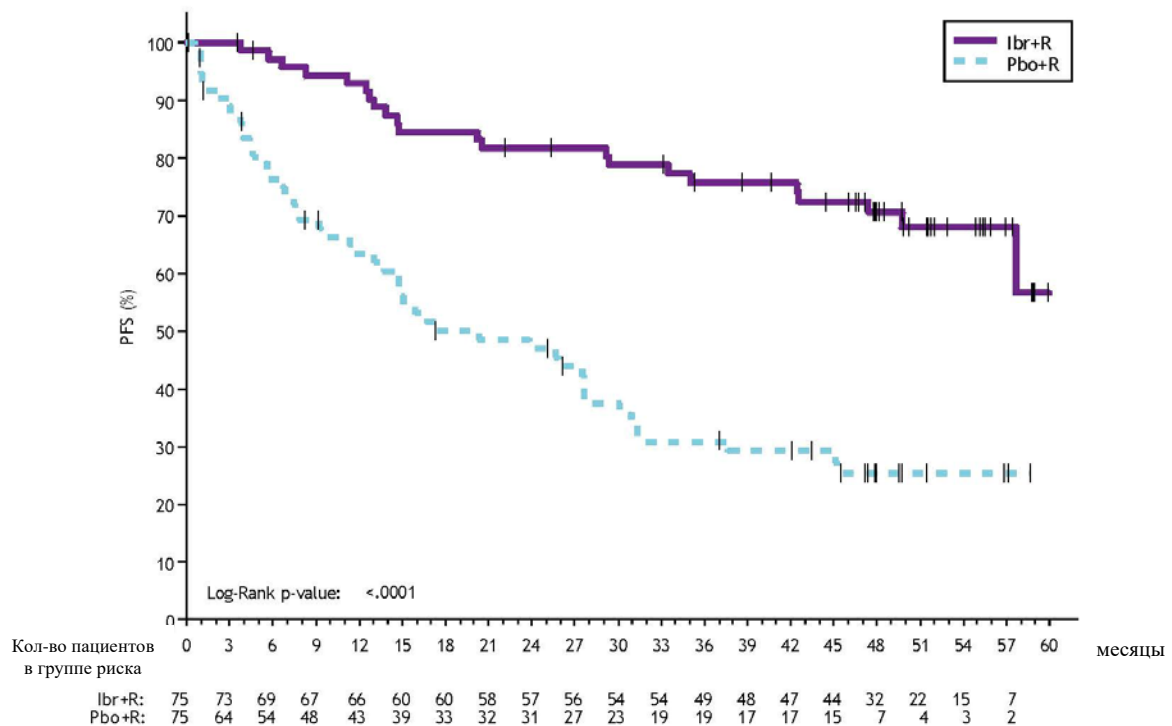
^b предположительные значения ВВП за 4 года составили 70.6% [95% ДИ (58.1, 80.0)] в группе Имбрувика + P по сравнению с 25.3% [95% ДИ (15.3, 36.6)] в группе плацебо + P.

^c р-значение, связанное с частотой ответа составляло <0.0001.

^d Уровень ответа составил 76% против 41% у ранее нелеченных пациентов и 76% против 22% у ранее леченных пациентов, в группе Имбрувика + P по сравнению с группой плацебо + P, соответственно

^e Определяется как увеличение на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходным значением независимо от исходного значения или увеличение до > 11 г/дл с улучшением ≥ 0.5 г/дл, если исходный уровень составлял ≤ 11 г/дл.

Рисунок 10: Кривая Каплана-Мейера PFS (ИТТ-популяция) в исследовании PCYC-1127-CA (финальный анализ)



Исследование PCYC-1127-CA включало отдельную группу монотерапии из 31 пациента, ранее проходивших лечение от ВМ, для которых предшествующая терапия ритуксимабом была неудачной, и которые принимали только препарат Имбрувика. Средний возраст составлял 67 лет (диапазон от 47 до 90 лет). В начале лечения 81% пациентов имели общее состояние 0 или 1, и 19% - 2 по шкале ECOG. Среднее значение количества предшествующих курсов лечения составило 4 (диапазон от 1 до 7 процедур). При общем периоде наблюдения 61 месяц, процент ответа, наблюдаемый в группе монотерапии исследование PCYC-1127-CA по оценке независимого наблюдательного комитета (IRC), составил 77% (0% ПО, 29% ОХЧО, 48% ЧО). Средняя

продолжительность ответа составила 33 месяца (от 2.4 до 60.2+ месяцев). Общая частота ответа по оценке независимого наблюдательного комитета (IRC), наблюдаемая в группе монотерапии, составила 87% (0% ПО, 29% ОХЧО, 48% ЧО, 10% СО). Средняя продолжительность общего ответа составила 39 месяцев (диапазон от 2.07 до 60.2+ месяцев).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило от обязательства подавать результаты исследований с препаратом Имбрувика во всех подгруппах педиатрической популяции с ЛКМЗ, ХЛЛ и лимфоплазматической лимфомой (ЛПЛ) (смотри раздел 4.2 для получения информации о применении в педиатрии).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой T_{max} 1-2 часа. Абсолютная биодоступность в состоянии натощак ($n = 8$) составила 2.9% (90% ДИ = 2.1-3.9) и удваивалась при приеме совместно с пищей. Фармакокинетика ибрутиниба не отличается существенно у пациентов с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Воздействие ибрутиниба увеличивается с повышением дозы до 840 мг. AUC в равновесном состоянии, наблюдавшаяся у пациентов при приеме дозы 560 мг, составляла (среднее \pm стандартное отклонение) 953 ± 705 нг·ч/мл. Прием ибрутиниба в состоянии натощак приводил приблизительно к 60% концентрации (AUC_{last}) по сравнению со значениями, которые достигаются при приеме за 30 минут до, через 30 минут после (после приема пищи) или 2 часа после завтрака с высоким содержанием жира.

Ибрутиниб обладает растворимостью, зависящей от pH, растворимость снижается с повышением pH. При приеме натощак однократной дозы ибрутиниба 560 мг у здоровых пациентов после приема омепразола в дозе 40 мг один раз в день в течение 5 дней, по сравнению с приемом только ибрутиниба, средние геометрические соотношения (90% ДИ) для AUC_{0-24} , AUC_{last} и C_{max} составляли 83% (68-102%), 92% (78-110%) и 38% (26-53%), соответственно.

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. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) составляет около 10000 л.

Биотрансформация

Ибрутиниб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP3A4 с образованием преимущественно дигидродиольного метаболита, ингибирующая активность которого в отношении ВТК примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Участие изофермента CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба предполагается минимальным.

Поэтому, у пациентов с различными генотипами изофермента CYP2D6 не требуется применение особых мер предосторожности.

Элиминация

Наблюдаемый клиренс (CL/F) составляет около 1000 л/ч. Период полувыведения ибрутиниба составляет от 4 до 13 часов. После однократного перорального приема [^{14}C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев примерно 90% радиоактивных веществ экскретировалось в течение 168 часов, большая часть (80%) выводилась с калом, и менее 10% – с мочой. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1% от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

По результатам популяционного анализа фармакокинетики возраст не оказывает значимого влияния на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла.

Дети

Исследований фармакокинетики препарата Имбрувика у пациентов младше 18 лет не проводилось.

Пол

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

Раса

Данных недостаточно для оценки потенциального влияния расы на фармакокинетику ибрутиниба.

Вес тела

Популяционные данные фармакокинетики свидетельствуют незначительном влиянии веса тела (диапазон: 41-146 кг; среднее (SD): 83 (19 кг) на клиренс ибрутиниба.

Почечная недостаточность

Почечный клиренс ибрутиниба минимален; экскреция метаболитов с мочой составляет менее 10% от дозы. Специфических клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек до настоящего времени не проводилось. В настоящее время отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или находящихся на диализе (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Исследования нарушений функции печени проводились у пациентов, не имеющих злокачественных новообразований, которые принимали препарат в дозе 140 мг, натошак. Эффект нарушения функции печени значительно различался среди пациентов, но в среднем наблюдалось 2.7-, 8.2- и 9.8-кратное увеличение концентрации ибрутиниба в крови (AUC_{last}) у пациентов с нарушениями функции печени легкой ($n = 6$, класс А по Чайл-Пью), средней ($n = 10$, класс В по Чайл-Пью) и тяжелой ($n = 8$, класс С по Чайл-Пью) степени тяжести, соответственно. Концентрация свободной фракции ибрутиниба повышалась с увеличением степени нарушения функции печени и составляла 3.0%, 3.8% и 4.8% у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени, соответственно, по сравнению с концентрацией свободной фракции 3.3% у здоровых добровольцев. Ожидается соответствующее 4.1-, 9.8- и 13-кратное повышение концентрации несвязанного ибрутиниба ($AUC_{unbound, last}$) у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью, соответственно, (см. раздел 4.2).

Совместное применение с транспортными субстратами/ингибиторами

Ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина и других основных переносчиков, за исключением ОСТ2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами Р-гликопротеина. Ибрутиниб является *in vitro* ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (см. раздел 4.5).

5.3 Данные доклинической безопасности

Следующие побочные эффекты наблюдались в исследованиях продолжительностью 13 недель на крысах и собаках. Было обнаружено, что ибрутиниб вызывает желудочно-кишечные эффекты (мягкие фекалии/диарея и/или воспаление) и лимфоидное истощение у крыс и собак с уровнем ненаблюдаемого неблагоприятного воздействия (NOAEL) 30 мг/ кг/день у обоих видов. На основании среднего воздействия (AUC) при клинической дозе 560 мг/день отношения AUC составляли 2.6 и 21 для NOAEL у самцов и самок крыс и 0.4 и 1.8 для NOAEL у самцов и самок собак соответственно. Наименьший наблюдаемый уровень эффекта (LOEL) (60 мг кг/день) у собаки в 3.6 раза (у самцов) и в 2.3 раза (у самок). У крыс умеренная атрофия ацинарных клеток поджелудочной железы (считаемая неблагоприятной) наблюдалась в дозах

≥100 мг/кг у самцов крыс (предельный коэффициент воздействия АУС 2.6-кратный) и не наблюдалась у самок в дозах до 300 мг/кг/день (предельный коэффициент воздействия АУС 21.3-кратный). У крыс-самок, которым вводили ≥100 мг/кг/день, были отмечены умеренно уменьшенные трабекулярная и кортикальная кости (предельный коэффициент воздействия АУС 20.3-кратный). Все желудочно-кишечные, лимфоидные и костные нарушения устранились после периода восстановления, составлявшего 6-13 недель. Обнаруженные нарушения со стороны поджелудочной железы частично восстанавливались в течение сопоставимых периодов устранения. Исследования ювенильной токсичности не проводились.

Канцерогенность / генотоксичность

Ибрутиниб не проявлял канцерогенности в 6-месячном исследовании на трансгенных (Tg.rasH2) мышах с применением пероральных доз до 2000 мг/кг/день с предельным коэффициентом воздействия примерно от 23 (мужчины) до 37 (женщины)-кратного АУС ибрутиниба в дозе 560 мг в сутки для человека.

Ибрутиниб не обладает генотоксическими свойствами при тестировании на бактериях, клетках млекопитающих или мышах.

Репродуктивная токсичность

У беременных крыс ибрутиниб в дозе 80 мг/кг/день ассоциировался с повышенной потерей после имплантации и повышенными висцеральными (сердца и крупных сосудов) пороками развития и вариабельностью скелета с запасом воздействия в 14 раз превышающим АУС, обнаруживаемым у пациентов в суточной дозе 560 мг. При дозе ≥40 мг/кг/сутки ибрутиниб ассоциировался с уменьшением веса плода (отношение АУС ≥5.6 по сравнению с суточной дозой 560 мг для пациентов). Следовательно, NOAEL у плода составляла 10 мг/кг/день (примерно в 1.3 раза больше АУС ибрутиниба в дозе 560 мг в день) (см. раздел 4.6).

У беременных кроликов ибрутиниб в дозе 15 мг/кг/день или выше был связан с пороками развития скелета (слитые грудины), а ибрутиниб в дозе 45 мг/кг/день был связан с повышенной потерей после имплантации. Ибрутиниб вызывал пороки развития у кроликов в дозе 15 мг/кг/сутки (приблизительно в 2.0 раза выше экспозиции (АУС) у пациентов с МКЛ, которым вводили ибрутиниб 560 мг в сутки, и в 2.8 раза выше экспозиции у пациентов с ХЛЛ или МВ, получавших дозу ибрутиниба 420 мг в сутки). Следовательно, NOAEL у плода составляла 5 мг/кг/день (примерно в 0.7 раза больше АУС ибрутиниба в дозе 560 мг в день) (см. раздел 4.6).

Фертильность

У крыс-самцов или самок не наблюдалось влияния на фертильность или репродуктивную способность вплоть до максимальной исследованной дозы, 100 мг/кг/сутки (ЭДЧ 16 мг/кг/сутки).

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

натрия кроскармеллоза

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Корпус капсулы

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краска для надписи

- лак шеллак (20 % этерифицированный) в этаноле

- железа оксид черный (E 172)

- н-бутиловый спирт

- 2-пропанол

- аммиака раствор 28 %
- пропиленгликоль (Е 1520)

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 90 или 120 капсул помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности объемом 160 или 200 мл, запечатанный фольгой, с закручивающейся полипропиленовой крышкой с предохранением от открывания детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Любой неиспользованный остаток лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

e-mail: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№021240

9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20 марта 2015 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 20 февраля 2020 г.

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
«06» Тамыз 2021 ж.
№ N041575 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Имбрувика, капсулалар, 140 мг

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Ибрутиниб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат – 140 мг ибрутиниб, 100 % затқа шаққанда.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармақтан қараңыз

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар.

Өлшемі 0, «ibr 140 mg» қара жазуы бар, ақ түсті қатты желатинді мөлдір емес капсулалар.

Капсулалардың ішіндегісі – ақтан ақ дерлік түске дейінгі ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- мантия аймағы жасушаларының қайталанатын немесе рефрактерлік лимфомасы (МАЖЛ) бар ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапия түрінде қолданылады;
- бұрын емделмеген созылмалы лимфоциттік лейкозы (СЛЛ) бар ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапия түрінде ритуксимабпен немесе обинутузумабпен біріктіріліп қолданылады (5.1 бөлімін қараңыз);
- СЛЛ бар, осының алдында кемінде бір емдеу курсы қабылдаған ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапия түрінде, немесе бендамустинмен және ритуксимабпен біріктіріліп қолданылады;
- Вальденстром макроглобулинемиясы (МВ) бар, осының алдында кемінде бір емдеу курсы қабылдаған ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапия түрінде, немесе иммуно-химиотерапияға жарамайтын пациенттерге емнің бірінші желісінде қолданылады. Ритуксимабпен біріктірілген Имбрувика препараты МВ бар ересек пациенттерді емдеу үшін қолданылады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Имбрувика препаратымен емдеуді ісікке қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігер бастауы және бақылауы тиіс.

Дозалау режимі

Мантия аймағы жасушаларының лимфомасы

Имбрувика препаратының мантия аймағы жасушаларының лимфомасын емдеу үшін ұсынылатын дозасы тәулігіне 1 рет 560 мг (төрт капсула) құрайды.

Созылмалы лимфоциттік лейкоз және Вальденстром макроглобулинемиясы (МВ)

Имбрувика препаратының созылмалы лимфоциттік лейкозды емдеу үшін ұсынылатын дозасы монотерапия кезінде де, біріктірілген ем кезінде де күніне бір рет 420 мг (үш капсула) құрайды (біріктірілген режим туралы егжей-тегжейлі ақпарат алу үшін 5.1-бөлімін қараңыз).

Вальденстрем макроглобулинемиясын емдеу үшін ұсынылатын дозасы күніне бір рет 420 мг (үш капсула) құрайды.

Имбрувика препаратымен емдеу ауру үдегенге дейін немесе пациент ауруды бастан өткергенге дейін жалғаса беруі тиіс.

Имбрувика препаратын анти-CD20 еммен біріктіріп қолданғанда, егер қабылдау сол күні жүзеге асырылатын болса, Имбрувика препаратын ритуксимабты немесе обинутумабты қабылдағанға дейін қабылдап алу ұсынылады.

Дозасын түзету

СҮР3А4 изоферментінің орташа немесе күшті тежегіштері ибрутинибтің концентрациясын арттырады (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

СҮР3А4 изоферментінің орташа тежегіштерімен бірге қолданғанда ибрутинибтің дозасы күніне бір рет 280 мг (екі капсулаға) дейін төмендетілуі тиіс.

СҮР3А4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бірге қолданғанда ибрутинибтің дозасы күніне бір рет 140 мг (бір капсулаға) дейін төмендетілуі тиіс немесе препаратты қолдану 7 күнге дейінгі кезеңге тоқтатыла тұруы тиіс.

3-дәрежелі және одан жоғары гематологиялық емес уыттылық пайда болған немесе күшейген, инфекциямен немесе қызбамен қатар жүретін 3-дәрежелі және одан жоғары нейтропения немесе 4-дәрежелі гематологиялық уыттылық болған жағдайда, Имбрувика препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек. Уыттылықтың клиникалық көріністері 1-дәрежеге дейін немесе бастапқы мәніне дейін төмендегеннен кейін (жай-күйі қалыпқа келеді), Имбрувика препаратын бастапқы дозада қабылдауды қайта бастауға жол беріледі. Уыттылық құбылыстары қайта дамыған жағдайда дозаны бір капсулаға (140 мг) төмендету қажет. Қажет болса, тағы да 140 мг дозаны екінші рет төмендету қарастырылуы мүмкін. Уыттылықтың тұрақты көріністері немесе олардың қайталануы жағдайында дозаны екі рет төмендетуден кейін Имбрувика препаратын тоқтату керек.

Дозасының ұсынылатын модификациялары төменде сипатталған:

Уыттылық көрінісі	Мантия аймағы жасушаларының лимфомасы бар пациенттерде уыттылық симптомдарын жойғаннан кейін дозасын модификациялау	Созылмалы лимфоциттік лейкозы және ВМ бар пациенттерде уыттылық симптомдарын жойғаннан кейін дозасын модификациялау
Бірінші	Емдеуді тәулігіне 560 мг дозасымен қайта бастау керек	Емдеуді тәулігіне 420 мг дозасымен қайта бастау керек
Екінші	Емдеуді тәулігіне 420 мг дозасымен қайта бастау керек	Емдеуді тәулігіне 280 мг дозасымен қайта бастау керек
Үшінші	Емдеуді тәулігіне 280 мг дозасымен қайта бастау керек	Емдеуді тәулігіне 140 мг дозасымен қайта бастау керек
Төртінші	Имбрувика препаратын тоқтату керек	Имбрувика препаратын тоқтату керек

Дозасын жіберіп алу

Егер Имбрувика препаратының кезекті дозасы жоспарланған уақытта қабылданбаса, оны сол күні барынша тезірек қабылдап, келесі күннен бастап препаратты қабылдаудың әдеттегі кестесіне оралуға болады. Жіберіп алған дозаларының орнын толтыру үшін қосымша капсулаларды қабылдауға болмайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

0-ден 18 жасқа дейінгі балаларда Имбрувика препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен

тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы (≥ 65 жас) пациенттерде дозасын түзету қажет емес.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Ибрутиниб бауырда метаболизденеді. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде зерттеу нәтижелері қандағы Ибрутиниб концентрациясының жоғарылағанын көрсетті (5.2 бөлімін қараңыз). Бауыр функциясының жеңіл дәрежелі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша А класы) пациенттер үшін ұсынылатын дозасы күн сайын 280 мг (екі капсула) құрайды. Бауыр функциясының орташа дәрежелі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша В класы) пациенттер үшін ұсынылатын дозасы күн сайын 140 мг (бір капсула) құрайды. Пациенттерде уыттылық белгілеріне бақылау жасау және қажет болған жағдайда дозасын түзету қажет. Бауыр функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттерде Имбрувика препаратын қолдану ұсынылмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде жекелеген клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда Имбрувика препаратымен клиникалық зерттеулерге бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттер қатысты. Бүйрек функциясы жеңіл және орташа дәрежеде бұзылған (креатинин клиренсі 30 мл/мин астам) пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Сусызданудың алдын алу және сарысулық креатинин деңгейін үнемі тексеру қажет. Имбрувика препаратын бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар (креатинин клиренсі минутына 30 мл-ден аз) пациенттерде қолдану, егер емделудің артықшылығы ықтимал қауіптен асқан жағдайда ғана жол беріледі, бұл жағдайда пациенттердің жай-күйіне уыттылық белгілерінің пайда болуына мұқият бақылау жүргізу қажет. Ауыр дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде, сондай-ақ диализдегі пациенттерде қолданылуы туралы мәліметтер жоқ (5.2 бөлімін қараңыз).

Жүректің ауыр дәрежелі аурулары бар пациенттер

Ауыр дәрежелі жүрек-қантaмыр аурулары бар пациенттер Имбрувика препаратымен жүргізілген клиникалық зерттеулерден шығарылып тасталды.

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

Имбрувика препаратын күніне 1 рет ішу арқылы, күн сайын шамамен бір уақытта бір стакан су ішіп қабылдау керек. Капсулаларды сумен ішіп, бүтіндей жұту қажет; капсулаларды ашуға, сындыруға немесе шайнауға болмайды. Имбрувика препаратын грейпфрут шырынымен немесе померанц шырынымен бірге ішуге болмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затына немесе 6.1 бөлімінде атап келтірілген қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық.
- Имбрувика препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерге құрамында шілтерлі шайқурай бар препараттарды қолдануға болмайды.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Қан кетумен байланысты жағдайлар

Имбрувика препаратын қабылдаған пациенттерде тромбоцитопениямен бірге және онсыз қан кету жағдайлары хабарланған. Олар қан кетудің елеусіз жағдайларын, мысалы, көгерген кезде қан кетулерді, мұрыннан қан кетулерді және петехияны, сондай-ақ қан кетудің елеулі жағдайларын, асқазан-ішектен қан кетуді, бассүйекішілік қан кетуді және гематурияны қоса, кейбір өліммен аяқталатын жағдайларды қамтыды.

Варфаринді және К дәруменінің басқа да антагонистерін Имбрувика препаратымен бірге қолданбаған дұрыс

Тромбоциттер (антиагреганттар) функциясын Имбрувика препаратымен бірге тежейтін антикоагулянттарды немесе дәрілік препараттарды қолдану ауқымды қан кету қаупін арттырады. Антиагреганттармен салыстырғанда антикоагулянттарды қолданғанда қатты қан кетудің жоғары қаупі байқалды. Имбрувика препаратымен бірге қолданғанда антикоагулянттық немесе антиагрегантты емнің қауіптері мен артықшылықтарын бағалау керек. Пациенттерді қан кету белгілері мен симптомдарының пайда болуын бақылау қажет.

Балық майы және Е дәрумені препараттары сияқты қоспаларды қолданбау қажет.

Имбрувика препаратымен емдеуді операцияның типіне және қан кету қаупінің дәрежесіне байланысты хирургиялық араласымға дейін және одан кейін 3-тен 7 күнге дейінгі мерзімге тоқтата тұру керек.

Қан кетумен байланысты жағдайлардың әсер ету механизмі толық зерттелген жоқ. Туа біткен геморрагиялық диатезі бар пациенттер зерттелмеген.

Лейкостаз

Имбрувика препаратын қабылдаған пациенттерде лейкостаздың бірлі-жарым жағдайлары байқалған. Айналымдағы лимфоциттердің көп мөлшері (>400000/мкл) лейкостаздың пайда болу қаупін арттыруы мүмкін. Имбрувика препаратымен емдеуді уақытша тоқтата тұру қажеттілігін қарастыру керек. Пациенттердің жай-күйіне мұқият бақылау жүргізу қажет. Көрсетілімдер бойынша гидратацияны және/немесе циторедукцияны қамтитын демеуші ем жүргізу керек.

Көкбауырдың жарылуы

Имбрувика препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін көкбауырдың жарылу жағдайлары хабарланды. Имбрувика препаратымен емдеуді тоқтатқан немесе тоқтатқан жағдайда аурудың жай-күйін және көкбауырдың мөлшерін (мысалы, клиникалық тексеру, УДЗ) мұқият бақылау керек. Жоғарғы іштің немесе иықтың сол жағында ауырсыну пайда болған пациенттердің жағдайын бағалау және көкбауырдың жарылу диагнозының ықтималдығын қарастыру керек.

Инфекциялар

Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде инфекциялардың (сепсисті, нейтропениялық сепсисті, бактериялық, вирустық немесе зеңдік инфекцияларды қоса) туындау жағдайлары байқалған. Бұл инфекциялардың кейбіреулері ауруханаға жатқызуды қажет етеді немесе өлімге әкелді. Инфекция өлімге әкелген пациенттердің көпшілігінде нейтропения да байқалды. Қызбаны, бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің нормадан ауытқуларын, нейтропенияны және инфекцияларды анықтау мақсатында пациенттердің жағдайын бақылау, сондай-ақ көрсетілімдер бойынша инфекцияға қарсы тиісінше ем жүргізу қажет. Оппортунистік инфекциялардың даму қаупі жоғары пациенттерде емдеу стандарттарына сәйкес алдын алу қажеттілігін қарастыру керек.

Ибрутинибті қолданғаннан кейін аспергиллез, криптококкоз және *Pneumocystis jiroveci* инфекцияларын қоса, инвазивті зеңдік инфекциялар жағдайлары туралы хабарланды. Инвазивтік зеңдік инфекциялардың байқалған жағдайлары өліммен аяқталуымен астасқан.

Алдыңғы немесе қатар жүретін иммуносупрессиялық ем шеңберінде ибрутинибті қолданғаннан кейін үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жағдайлары, оның ішінде өліммен аяқталатын жағдайлар туралы хабарланды. Дәрігер жаңа немесе нашарлайтын неврологиялық, когнитивтік немесе мінез-құлық белгілері немесе симптомдары бар пациенттерде дифференциалды диагностика жүргізу кезінде ҮМЛ ескеруі тиіс. ҮМЛ-ге күдік болған кезде тиісті диагностикалық бағалау жүргізу және ҮМЛ диагнозы алып тасталғанға дейін емді тоқтата тұру керек. Қандай да бір күмән болған жағдайда неврологқа жіберу және МРТ-ны қоса алғанда, ҮМЛ-ға тиісті диагностикалық іс-шаралар жүргізу қажеттігін контрастпен, цереброспинальді

сұйықтықты (CSF) Джон Каннингем вирусының ДНҚ-на талдауды және қайталама неврологиялық бағалауды қарастырған жөн.

Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде, Е гепатиті жағдайлары байқалған, ол созылмалы түрі болуы мүмкін.

Цитопениялар

Имбрувика препаратын қабылдаған пациенттерде емдеуге байланысты 3 немесе 4-дәрежелі цитопениялар (нейтропения, тромбоцитопения және анемия) туындаған жағдайлар байқалды. Ай сайын толық қан анализін жүргізу қажет.

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)

Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттер арасында ӨИА жағдайлары байқалған. Пациенттерді ӨИА білдіретін өкпе симптомдарының пайда болуына қатысты мониторингілеуді жүзеге асыру қажет. Симптомдар дамығанда Имбрувика препаратымен емдеуді тоқтатып, ӨИА тиісті емін бастау қажет. Егер симптомдар сақталса, Имбрувика препаратымен емдеудің пайдасы мен қаупінің арақатынасын бағалау және дозаны өзгерту жөніндегі ұсыныстарды орындау қажет.

Жүрек аритмиясы және жүрек жеткіліксіздігі

Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде жүрекше фибрилляциясы, жүрекшелердің жыбырлауы және вентрикулярлық тахиаритмия және жүрек жеткіліксіздігі жағдайлары байқалды. Әсіресе жүрек тарапынан қауіп факторлары, гипертензия, жедел инфекциялар және анамнезде жүрекше фибрилляциясы бар пациенттерде жүрекше фибрилляциясы және жүрекшелердің дірілдеу жағдайлары хабарланды. Пациенттерге жүрек тарапынан көріністердің, оның ішінде жүрек аритмиясы мен жүрек жеткіліксіздігінің бар-жоқтығына қатысты жүйелі түрде клиникалық қадағалау жүргізу қажет. Аритмиялық симптомдары бар немесе ендігу, бас айналу немесе естен тану алғаш анықталған пациенттерде клиникалық бағалау жүргізу және көрсетілімдер бойынша ЭКГ жүргізу қажет.

Қарыншалық тахиаритмия белгілері және/немесе симптомдары бар пациенттерде Имбрувика препаратын қабылдауды уақытша тоқтату және емдеуді қайта басталуы мүмкіндігіне дейін пайдасына/қаупіне клиникалық тұрғыдан мұқият бағалау жүргізу керек.

Антикоагулянттармен емдеуді талап ететін, бұрыннан бар жүрекше фибрилляциясы бар пациенттерде Имбрувика препаратымен баламалы емдеу нұсқалары қаралуы тиіс. Имбрувика препаратымен емдеу аясында дамитын жүрекше фибрилляциясы бар пациенттерде тромбоэмболиялық аурулардың қаупіне мұқият бағалау жүргізу керек. Қауіп жоғары пациенттерде және Имбрувика препаратымен емдеудің баламасы болмаған жағдайда антикоагулянттармен мұқият бақыланатын емдеу нұсқасын қарау керек.

Имбрувика препаратымен емдеу кезінде пациенттерде жүрек жеткіліксіздігінің белгілері мен симптомдарының пайда болуын бақылау керек. Ол жағдайлардың кейбіреулерінде Имбрувика препаратын тоқтатқаннан немесе дозасын төмендеткеннен кейін жүрек жеткіліксіздігі жойылды немесе жақсаруы байқалды.

Ми қанайналымының бұзылуы

Ибрутинибті қолданғанда өліммен аяқталған, жүрекшенің қатарлас фибрилляциясы және/немесе гипертониясы бар және жоқ жағдайларды қоса, ми қан айналымының бұзылуы, транзиторлы ишемиялық шабуыл және ишемиялық инсульт жағдайлары хабарланды. Ибрутинибпен емдеуді бастағаннан бастап орталық жүйке жүйесінің ишемиялық қантамырлық жай-күйлерінің пайда болуына дейінгі уақыт көп жағдайларда бірнеше айды құрады (жағдайлардың 78%-ында 1 айдан астам және 44%-ында 6 айдан астам), бұл пациенттерге тұрақты мониторинг жүргізу қажеттілігін айғақтайды (4.4 «Жүрек аритмиясы» және «Гипертензия» бөлімін және 4.8 бөлімін қараңыз).

Ісік лизисі синдромы

Имбрувика препаратымен емдеу кезінде ісік лизисінің синдромы туралы хабарланды. Жоғары ісік массасы бар пациенттерде емдеуге дейін ісік лизисі синдромының қаупі бар. Тиісті сақтық шараларын сақтау және пациенттерге мониторинг жүргізу ұсынылады.

Меланома емес тері обыры

III фазадағы біріктірілген рандомизацияланған салыстырмалы зерттеулерде меланома емес тері обыры Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде салыстыру препаратын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда жиі байқалды. Меланома емес тері обырының пайда болмауы тұрғысынан пациенттердің жағдайын бақылау қажет.

Вирустың қайта белсенділенуі

Имбрувика препаратын қабылдаған пациенттерде өліммен аяқталған жағдайларды қоса, В гепатиті вирусының реактивациясы жағдайлары туралы хабарламалар алынды. Имбрувика препаратымен емдеуді бастамас бұрын пациенттің В гепатиті вирусына қатысты мәртебесін белгілеу керек. В гепатиті вирусына оң тесті бар пациенттерге В гепатиті вирусін емдеу тәжірибесі бар дәрігермен кеңесу ұсынылады. В гепатиті вирусының реактивациясының алдын алу мақсатында В гепатиті вирусына оң серологиялық тесті бар пациенттерге емдеу басталғанға дейін гепатологпен консультация және бекітілген клиникалық практикаларға сәйкес мұқият бақылау ұсынылады.

Гипертензия

Артериялық гипертензия Имбрувика препаратын алған пациенттерде байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Имбрувика препаратын қабылдаған пациенттерде артериялық қысымды ұдайы бақылап отыру және қажетіне қарай, Имбрувика препаратымен емдеудің барлық курсы бойына гипертензияға қарсы препараттарға түзету жүргізу немесе бастау ұсынылады.

Гемофагоцитарлық лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ГЛГ жағдайлары (өліммен аяқталған жағдайларды қоса) туралы хабарламалар алынды. ГЛГ бұл өте ауыр жүйелі қабынудың клиникалық белгілерімен және симптомдарымен сипатталатын, өмірге қауіп төндіретін имунитеттің патологиялық белсенділену синдромы. ГЛГ қызбамен, гепатоспленомегалиямен, гипертриглицеридемиямен, сарысудағы ферритиннің жоғары деңгейімен және цитопениямен сипатталады. Пациенттер ГЛГ симптомдары туралы хабардар болуы тиіс. Патологиялық имундық белсенділенудің бастапқы көріністері дамыған пациенттерге дереу бағалау жүргізу, және ГЛГ диагнозының ықтималдығын қарастыру керек.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Имбрувика препаратын СҮРЗА4 күшті немесе орташа тежегіштерімен бірге қолдану Ибрутиниб концентрациясының артуына және, демек, уыттылық қаупінің жоғарырақ болуына әкелуі мүмкін. Керісінше, СҮРЗА4 индукторларымен бірге қолдану Ибрутиниб концентрациясының төмендеуіне және, демек, тиімділіктің болмау қаупіне әкелуі мүмкін. Осыған байланысты, мүмкіндігінше, ибрутинибті СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен және күшті немесе орташа СҮРЗА4 индукторларымен бірге қолданудан аулақ болу керек және егер әлеуетті артықшылықтар әлеуетті қауіптен едәуір асып кеткен жағдайда ғана бірге қолдану мүмкіндігін қарастыру керек. Имбрувика препаратымен ем қабылдайтын пациенттерде СҮРЗА4 тежегіштерін қолдану қажет болғанда уыттылық белгілерінің пайда болуына мұқият бақылау жүргізу керек (4.2 және 4.5 бөлімдерін қараңыз). СҮРЗА4 изоферментінің индукторларын қолдану қажет болған жағдайда пациенттерді Имбрувика препараты тиімділігінің болмауы тұрғысынан мұқият бақылау керек.

Бала тууға қабілетті әйелдер

Бала тууға қабілетті әйелдер Имбрувика препаратын қолдану кезінде контрацепцияның тиімділігі жоғары әдістерін пайдалануы тиіс (4.6 бөлімін қараңыз).

Әсері белгілі қосымша заттар

Әр капсуланың құрамында 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, іс жүзінде «натрийсіз» деуге болады.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

Ибрутиниб метаболизміне көбінесе P450 цитохромы және 3A4 изоферменті (CYP3A4) қатысады.

Ибрутинибтің плазмадағы концентрациясын арттыруға қабілетті препараттар

Имбрувика препаратын CYP3A4 изоферментін күшті немесе орташа тежейтін дәрілік препараттармен бірге қолдану ибрутиниб концентрациясының жоғарылауына алып келуі мүмкін, CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бірге қолданбау керек.

CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштері

Аш қарында кетоконазолмен (CYP3A4 изоферментінің өте күшті тежегішімен) бірге қолдану нәтижесінде 18 дені сау еріктілерде Ибрутиниб концентрациясының (C_{max} және AUC) тиісінше 29 және 24 есе жоғарылағаны байқалды. Аш қарынға препаратты қабылдау шарттарын қолдана отырып модельдеу CYP3A4 – кларитромициннің күшті тежегіші ибрутинибтің AUC-ны 14 есе арттыруға қабілетті деп болжауға мүмкіндік берді. Ибрутинибті тамақпен бірге қабылдаған В-жасушалық қатерлі ісіктері бар пациенттерде CYP3A4 күшті тежегішін вориконазолды бірге енгізу Ибрутиниб (C_{max}) концентрациясын 6.7 есе және AUC 5.7 есе арттырды. Ибрутинибті CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерімен (мысалы, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол және позаконазол) бірге қолданудан аулақ болу керек. Ибрутинибті және CYP3A4 изоферментінің күшті тежегішін бірге қабылдау қажет болған жағдайда және ықтимал пайдасы ықтимал қауіптен асып кетсе, онда имбрувика препаратының дозасын тежегішті қолдану кезеңінде 140 мг (бір капсула) дейін азайту немесе Имбрувика препаратын қабылдауды уақытша тоқтату керек (7 күннен аспайтын мерзімге). Пациенттерде уыттылық көріністеріне мұқият бақылауды қамтамасыз ету және қажет болған жағдайда нұсқаулыққа сәйкес дозаға түзету жүргізу керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

CYP3A4 изоферментінің орташа тежегіштері

Ибрутинибті тамақпен бірге қабылдаған В-жасушалық қатерлі ісіктері бар пациенттерде CYP3A4 тежегішін, эритромицинді бірге енгізу Ибрутиниб (C_{max}) концентрациясын 3.4 есе және AUC 3.0 есе арттырды. Егер пациентке ибрутинибті CYP3A4 изоферментінің орташа тежегішімен (мысалы, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон және дронедарон) бірге қолдану көрсетілсе, имбрувика препаратының дозасын CYP3A4 изоферментінің тежегішінің орташа дозасымен бірге қолдану кезінде 280 мг (екі капсула) дейін төмендету керек. Пациенттерде уыттылық көріністеріне мұқият бақылауды қамтамасыз ету және қажет болған жағдайда нұсқаулыққа сәйкес дозаға түзету жүргізу керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

CYP3A4 әлсіз тежегіштері

Аш қарынға препаратты қабылдау шарттарын модельдеу CYP3A4 әлсіз тежегіштері, азитромицин және флувоксамин ибрутинибтің AUC-ін 2 еседен аз арттыруға қабілетті деп болжауға мүмкіндік берді. Ибрутинибті CYP3A4 изоферментінің әлсіз тежегіштерімен бірге қолданғанда дозаны түзету қажет емес. Пациенттерде уыттылық көріністеріне мұқият бақылауды қамтамасыз ету және қажет болған жағдайда нұсқаулыққа сәйкес дозаға түзету жүргізу керек.

8 дені сау еріктіде құрамында CYP3A4 изоферментінің тежегіштері бар грейпфрут шырынымен және померанцпен бірге қолдану Ибрутиниб концентрациясын (C_{max} және AUC) тиісінше шамамен 4 және 2 есе арттырды. Имбрувика препаратымен емдеу кезінде грейпфруттар мен померанцтерді жеуге болмайды, өйткені бұл жемістерде

СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштері бар (4.2-бөлімді қараңыз).

Ибрутинибтің плазмадағы концентрациясын төмендетуге қабілетті препараттар

Имбрувика препаратын СҮРЗА4 индукторларымен бірге қабылдау ибрутинибтің плазмадағы концентрациясын төмендетуі мүмкін.

Рифампицинмен, СҮРЗА4 күшті индукторымен, 18 дені сау адамда аш қарынға байланысты бірге қолдану ибрутинибтің экспозициясын (C_{max} және AUC) тиісінше 92% және 90%-ке төмендетті. СҮРЗА4 күшті немесе орташа индукторларымен (мысалы, карбамазепин, рифампицин, фенитоин) бірге қолданудан аулақ болу керек. Құрамында Сент-Джон сусыны бар препараттар тиімділіктің төмендеу ықтималдығына байланысты Имбрувика препаратымен емдеу кезінде қолдануға болмайды. СҮРЗА4 әлсіз индукциялық қасиеттері бар баламалы препараттарды қарастыру керек. Егер пайдасы қауіптен асып кетсе және күшті немесе орташа СҮРЗА4 индукторын қолдану талап етілсе, пациентті тиімділіктің болмауы тұрғысынан мұқият бақылау ұсынылады (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз). Әлсіз индукторларды Имбрувика препаратымен бірге қолдануға рұқсат етіледі, алайда пациенттер әлеуетті жеткіліксіз тиімділігі тұрғысынан бақылануы тиіс.

Ибрутинибтің ерігіштігі рН тәуелді, рН жоғарылаған сайын ерігіштігі төмендей түседі. Аш қарынға 5 күн бойы күніне бір рет 40 мг дозада омепразолды қабылдағаннан кейін 560 мг дозада ибрутинибтің бір реттік дозасын қабылдаған дені сау пациенттерде C_{max} -тың неғұрлым төмен мәні байқалды (5.2 бөлімін қараңыз). C_{max} -тың неғұрлым төмен мәні клиникалық мәнге ие болатынына ешқандай дәлел жоқ, асқазанда рН жоғарылататын дәрілік заттар (мысалы, Протон помпасының тежегіштері) негізгі клиникалық зерттеулерде шектеусіз қолданылды.

Плазмадағы концентрациялары ибрутинибтің әсерінен өзгеруі мүмкін препараттар

In vitro зерттеулерінің нәтижелері бойынша ибрутиниб Р-гликопротеин мен сүт безі обырының резистенттілік ақуызының (BCRP) тежегіші болып табылады. Осы өзара әрекеттесуге қатысты клиникалық деректер болмағандықтан, препаратты емдік дозаларда қабылдағаннан кейін Р-гликопротеиннің ішек түрін және сүт безі обырының резистенттілік ақуызын ибрутинибпен тежеу мүмкіндігі жоққа шығарылмайды. Асқазан-ішек жолында ықтимал өзара әрекеттесуді азайту мақсатында тар емдік индексі бар (мысалы, дигоксин немесе метотрексат сияқты) Р-гликопротеин және сүт безі обырының резистенттілік ақуызының субстраттары Имбрувика препаратын қабылдағанға дейін немесе одан кейін кемінде 6 сағат аралықпен қабылдануы тиіс. Ибрутиниб сондай-ақ бауырдағы сүт безі қатерлі ісігінің резистенттілік ақуызын тежеуі және розувастатин сияқты BCRP-жанама бауыр ағымына ұшырайтын дәрілік заттардың экспозициясын арттыруы мүмкін.

В-жасушалық ісіктері бар пациенттерде дәрілермен өзара әрекеттесуін зерттеу кезінде ибрутинибтің 560 мг құраған бір реттік дозасын қабылдау мидазолам субстраты, СҮРЗА4 экспозициясына клиникалық тұрғыдан маңызды әсерін тигізбеді. Осыған ұқсас зерттеуде, тәуліктік дозасы 560 мг құраған ибрутинибпен 2 апта бойы емдеу пероральді контрацептивтердің (этинилэстрадиол және левоноргестрел), мидазолам субстратының, СҮРЗА4 және бупропион субстратының, СҮР2В6 фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан маңызды әсер етпеген.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Ұрпақ өрбітуге қабілетті әйелдер / әйелдердегі контрацепция

Жануарлардағы зерттеулер нәтижелері бойынша жүкті әйелдерде Имбрувика препаратын қолданған жағдайда ұрыққа зиян келтіруі мүмкін. Әйелдер Имбрувика препаратымен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 3 ай бойы жүктіліктің басталуынан аулақ болу керек. Сондықтан бала туу әлеуеті бар әйелдер Имбрувика препаратын қабылдау кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 3 ай бойы контрацепцияның тиімділігі жоғары әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Имбрувика препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды. Имбрувика препаратын жүкті әйелдерде қолдану жөнінде деректер жоқ. Жануарлардағы зерттеулер репродуктивтік уыттылықты көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз).

Емшек емізу

Ибрутиниб немесе оның метаболиттері емшек сүтіне бөлінетіні белгісіз. Емшек сүтін еметін балалар үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды.

Имбрувика препаратымен емдеу кезінде емшек емізуді тоқтату керек.

Фертильділік

Ең жоғарғы, күніне 100 мг/кг дейін (адам үшін баламалы дозасы күніне 16 мг/кг құрайды) құрайтын дозаларын пайдалану кезінде аналық егеуқұйрықтардың фертильділігі мен репродуктивтік қабілетіне әсері анықталмаған. Ибрутинибтің адамдағы фертильділікке әсеріне қатысты деректер жоқ. Ибрутинибтің адамдағы фертильділікке әсеріне қатысты деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Имбрувика препараты көлік құралын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне болар-болмас әсер береді.

Имбрувика препаратын қабылдаған кейбір пациенттерде шаршау, бас айналу және астения байқалды. Бұл пациенттің көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетін бағалау кезінде назарға алынуы тиіс.

4.8 Жағымсыз реакциялары

Қауіпсіздік профилінің түйіндемесі

Анағұрлым кең таралған жағымсыз әсерлер ($\geq 20\%$) диареяны, нейтропенияны, қаңқа-бұлшықет ауыруын, бөртпені, геморрагияны (мысалы, қанталаулар), тромбоцитопенияны, жүрек айнуын, пирексияны, артралгияны және жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясын қамтыды. Анағұрлым кең таралған ($\geq 5\%$) 3/4 дәрежелі \ жағымсыз әсерлерге нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения, пневмония және гипертензия кірді.

Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі тізбесі

Қауіпсіздік бейіні Имбрувика препаратын II фазадағы үш клиникалық зерттеуде және III фазадағы рандомизацияланған жеті зерттеуде, сондай-ақ, маркетингтен кейінгі кезеңде қабылдаған 1552 пациенттен алынған, біріктірілген деректерге негізделген. Клиникалық зерттеулерде пациенттер Имбрувика препаратын МАЖЛ емдеу үшін күніне бір рет 560 мг дозада, және СЛЛ мен ВМ емдеу үшін күніне бір рет 420 мг дозада қабылдады. Клиникалық зерттеулерге қатысқан пациенттердің барлығы Имбрувика препаратын ауруы үдегенге дейін немесе емдеудің жақпаушылығына дейін қабылдаған. Имбрувика препаратымен емдеудің орташа ұзақтығы біріккен деректер жинағы бойынша 17.4 айды құрады. СЛЛ/ұсақжасушалы лимфоциттік лимфоманы (ҰЛЛ) емдеудің орташа ұзақтығы 18.2 айды (52 айға дейін); МАЖЛ – 11.7 айды (28 айға дейін); ВМ– 21.6 айды (37 айға дейін) құрады.

В-жасушалық қатерлі жаңа түзілімдерден емделу үшін ибрутинибті қабылдаған пациенттердегі жағымсыз реакциялар және маркетингтен кейінгі кезеңде алынған жағымсыз реакциялар төменде ағзалар жүйелерінің класы мен жиілік санатына сәйкес атап келтірілген.

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес)

1 кесте. Клиникалық зерттеулерде немесе В-жасушалы қатерлі ісіктері бар

пациенттерде маркетингтен кейін қолданылуы барысында байқалған жағымсыз реакциялар[†].

Жүйелер мен ағзалар класы	Жиілігі (барлық дәрежелері)	Жағымсыз әсер	Барлық дәрежелері (%)	Дәрежесі ≥3 (%)
Инфекциялар және инвазиялар	өте жиі	пневмония ^{*#}	14	8
		жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары	20	1
		тері инфекциялары [*]	15	3
	жиі	сепсис ^{*#}	4	3
		несеп шығару жолдарының инфекциялары	9	2
		синусит [*]	10	1
	жиі емес	криптококтық инфекциялар [*]	< 1	0
пневмоцистік инфекциялар ^{*#}		1	<1	
аспергиллез [*]		<1	<1	
В гепатиті вирусының реактивациясы ^{@,#}		<1	<1	
Қатерсіз және қатерлі ісіктер (кисталар мен полиптерді қоса)	жиі	меланома емес тері обыры [*]	6	1
		базальді-жасушалы карцинома	4	<1
		жалпақжасушалы карцинома	2	<1
		карцинома		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	өте жиі	нейтропения	38	29
		тромбоцитопения	32	9
		лимфоцитоз	19	14
Жиі	фебрильді нейтропения	4	4	
	лейкоцитоз	5	4	
сирек	лейкостаз синдромы	<1	<1	
Иммундық жүйенің бұзылулары	жиі	өкпенің интерстициальді ауруы ^{*,#,a}	2	<1
Метаболизм және тамақтану тарапынан бұзылулар	өте жиі	гиперурикемия	10	1
	жиі емес	ісік лизисі синдромы ^a	1	1
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	өте жиі	бас айналуы	12	< 1
		бас ауыруы	19	1
	жиі	шеткері нейропатия ^{*,a}	5	< 1
			9	0
	жиі емес	ми қананйналымының бұзылуы ^{a,#}	< 1	< 1
транзиторлық ишемиялық шабуыл ^a		< 1	< 1	
сирек	ишемиялық инсульт ^{a,#}	< 1	< 1	
Көз тарапынан бұзылулар	жиі	анық көрмеу	7	0
Жүрек тарапынан бұзылулар	жиі	жүрек жеткіліксіздігі ^{a,*}	2	1
		жүрекшелердің фибрилляциясы, венстрикулярлық тахикардия ^{*,a,b}	7	4
			1	< 1
	өте жиі	геморрагиялар ^{*#}	32	1

Қантамырлар бұзылулары		қанталау* гипертензия*	25 18	1 8
	жиі	мұрыннан қан кету петехиялар	8 6	<1 0
	жиі емес	субдуральді гематома [#]	1	< 1
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	өте жиі	диарея	42	3
		күсу	14	1
		стоматит*	14	1
		жүрек айнуы іш қатуы	28 16	1 <1
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	жиі емес	бауыр жеткіліксіздігі*, а, #	<1	<1
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	өте жиі	бөртпе*	35	3
	жиі	уртикария ^а	1	<1
		эритема ^а онихоклазия ^а	2 3	0 0
	жиі емес	ангионевроздық ісіну ^а панникулит*, ^а нейтрофильді дерматоз*, ^а	<1 1 <1	<1 <1 <1
	белгісіз	Стивенс-Джонсон синдромы ^а	белгісіз	белгісіз
Тірек-қимыл аппараты мен дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	өте жиі	артралгия	20	2
		бұлшықеттердің түйілуі	14	<1
		қаңқа-бұлшықет ауыруы*	37	3
Жалпы бұзылулар және препаратты енгізген жердегі реакциялар	өте жиі	қызба	22	1
		шеткері ісінулер	18	1
Зерттеулер	өте жиі	қандағы креатинин деңгейінің жоғарылығы	11	< 1

† Жиілігі ең жуық бүтін санға дейін дөңгелектенген.

* Жағымсыз реакциялардың көп болуы шарттарын қамтиды.

Өліммен аяқталған жағдайларды қамтиды.

© Іріктеу үшін төмен деңгейлі термин пайдаланылды.

а Маркетингтен кейінгі тәжірибеден алынған есептер.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы.

Жағымсыз реакциялардың туындауы салдарынан емдеуді тоқтату және дозасын төмендету

В-жасушалық ісіктерді емдеу үшін Имбрувика препаратымен ем қабылдаған 1552 пациенттің 6%-ы, көбінесе, пневмонияны, жүрекшелердің фибрилляциясын, гемorragияны және тромбоцитопенияны қамтыған жағымсыз реакциялардың туындауы себепті емделуді тоқтатқан. Дозасын төмендетуге алып келген жағымсыз реакциялар пациенттердің 8%-ында байқалды.

Егде жастағы пациенттер

Имбрувика препаратымен ем қабылдаған 1552 пациенттің 52%-ы 65 жас шамасында және одан асқандар болды. 3 дәрежелі немесе одан жоғары пневмония (<65 жас шамасындағы пациенттердің 5%-ымен салыстырғанда ≥65 жас шамасындағы пациенттердің 12%-ы) мен тромбоцитопения (<65 жас шамасындағы пациенттердің 6%-ымен салыстырғанда ≥65 жас шамасындағы пациенттердің 12%-ы) Имбрувика препаратымен ем қабылдаған егде жастағы пациенттер арасында жиірек байқалды

Ұзақ мерзімді қауіпсіздігі

1284 пациентте (бұрын СЛЛ/ҰЛЛ n = 162, қайталанатын/рефрактерлік СЛЛ/ҰЛЛ

n = 646, мантия аймағы жасушаларының қайталанатын/рефрактерлік лимфомасы (МАЖЛ) n = 370 және Вальденстром макроглобулинемиясы n = 106 емін қабылдамаған) қауіпсіздігі жөніндегі, Имбрувика препаратымен 5 жыл бойы ұзақ мерзімді емдеудің негізінде алынған деректерге талдау жасалды. СЛЛ/ҰЛЛ емі ұзақтығының медианасы 2 жылдан және 4 жылдан астам уақыт бойы ем қабылдаған пациенттердің сәйкесінше 70% және 52% үлесімен 51 айды (ауқымы 0.2 айдан 98 айға дейін) құрады. МАЖЛ емінің орташа ұзақтығы 2 жылдан және 4 жылдан астам уақыт бойы ем қабылдаған пациенттердің сәйкесінше 31% және 17% үлесімен 11 айды (ауқымы 0-ден 87 айға дейін) құрады. ВМ емнің орташа ұзақтығы 2 жылдан және 4 жылдан астам уақыт бойы ем қабылдаған пациенттердің сәйкесінше 78% және 46% үлесімен 47 айды (ауқымы 0.3-тен 61 айға дейін) құрады. Гипертензия жағдайлары жиілігінің арта түскенін қоспағанда, Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде қауіпсіздігінің жалпы белгілі бейіні, қауіпсіздігіндегі қандай-да бір жаңа қиындықтарсыз өзгеріссіз күйінде қалды. 3 және одан жоғары дәрежелі артериялық гипертензияның таралуы 4% (0-1 жылы), 7% (1-2 жылы), 9% (2-3 жылы) және 9% (3-4 жылдары) және 9% (4-5 жылдары); 5 жыл ішіндегі жағдайлардың жалпы саны 11 % құрады.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, ДП тіркелгеннен кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы бар. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлап отыру ұсынылады:

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Имбрувика препаратымен артық дозалану туралы деректер шектеулі. Пациенттер осы препаратты тәулігіне 12.5 мг/кг (күніне 1400 мг) дейінгі дозада қабылдаған I фазадағы зерттеуде ең жоғарғы жағымды дозасына қол жеткізілген жоқ. Жеке бір зерттеуде 1 680 мг дозасын қабылдаған дені сау бір пациентте бауыр ферменттері [аспартатаминотрансфераза (АСТ) және аланинаминотрансфераза (АЛТ)] деңгейінің қайтымды, 4 дәрежелі жоғарылауы байқалды. Имбрувика препараты үшін арнайы антидот жоқ. Ұсынылғанынан жоғары дозасын қабылдаған жағдайда, пациенттердің жағдайын мұқият бақылауды, сондай-ақ тиісінше демеуші ем жүргізуді қамтамасыз ету қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Брутон Тирозинкиназасы (БТК) тежегіштері. Ибрутиниб.
АТХ коды L01EL01

Әсер ету механизмі

Ибрутиниб - Брутон тирозинкиназасының (БТК) төмен молекулалы күшті тежегіші болып табылады. Ибрутиниб БТК белсенді орталығында цистеин қалдығымен (Cys-481) коваленттік байланыс түзеді, бұл ферментативті белсенділіктің тұрақты тежелуіне алып келеді. Тес киназалар тектестердің өкілі болып табылатын БТК В-жасуша антигендік рецепторларының (BCR) және цитокиндік рецепторлардың сигналдық белсенділігімен байланысты метаболизм жолдарындағы маңызды сигналдық молекула ретінде әрекет етеді. BCR сигналдық жолы мантия аймағы жасушаларының лимфомасын, диффуздық

ірі жасушалы в-жасушалық лимфоманы, фолликулдық лимфоманы және В-жасушалық созылмалы лимфолейкозды қоса, бірқатар В-жасушалық қатерлі жаңа түзілімдердің патогенезіне қатысады. ВТК В жасушасының беткі рецепторларының сигналдық белсенділігіндегі шешуші рөлі В жасушалардың, олардың химотаксисі мен адгезиясының миграциясы үшін қажетті сигнал жолдарының белсендірілуіне алып келеді. Клиникаға дейінгі зерттеулердің нәтижелері бойынша ибрутиниб *in vivo* қатерлі В-жасушалардың пролиферациясы мен өміршеңдігін, сондай-ақ жасушалардың миграциясын және олардың *in vitro* субстраттарына адгезиясын тежейді.

Лимфоцитоз

Емнің басында, СЛЛ бар, Имбрувика препаратымен ем қабылдаған шамамен 3/4 пациентте көбінесе лимфаденопатияның азаюымен қатар жүретін, лимфоциттер санының қайтымды жоғарылауы (яғни, абсолюттік мәндері $> 5000/\text{мкл}$, бастапқы деңгейден $\geq 50\%$) байқалды. Бұл әсері мантия аймағы жасушаларының қайталанатын немесе рефрактерлік лимфомасы бар, Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттердің шамамен 1/3-інде де байқалды. Байқалған лимфоцитоз фармакодинамикалық әсерінің көрінісі болып табылады және оны басқа клиникалық көріністер болмаған кезде аурудың үдеуі ретінде қарастырмаған дұрыс. Аурудың екі типінде де лимфоцитоз әдетте, Имбрувика препаратымен емдеудің алғашқы бірнеше айы ішінде дамиды және әдетте, мантия аймағы жасушаларының лимфомасы (МАЖЛ) бар пациенттерде 8.0 апта және СЛЛ бар пациенттерде 14 апта медианамен басылады. Кейбір пациенттерде айналымдағы лимфоциттер санының едәуір артуы (яғни $> 400\ 000/\text{мкл}$) байқалды.

Вальденстрем макроглобулинемиясы бар, Имбрувика препаратымен ем қабылдаған пациенттерде лимфоцитоз байқалған жоқ.

In vitro тромбоциттер агрегациясы

In vitro зерттеуде ибрутиниб тромбоциттердің коллаген-индукцияланған агрегациясының тежелуін туындатты. Тромбоциттер агрегациясының басқа агонистерін пайдаланғанда ибрутиниб тромбоциттер агрегациясының елеулі тежелуін көрсеткен жоқ.

QT/QTc аралығына және жүрек электрофизиологиясына әсері

Ибрутинибтің QTc аралығына әсері плацебо және оң бақылаумен рандомизацияланған салыстырмалы жасырын QT зерттеуінде дені сау 20 еркек пен әйелдерде бағаланды. Емдік дозасынан асатын 1680 мг дозасын қолданғанда, ибрутиниб QTc аралығын клиникалық тұрғыдан маңызды қандай-да бір дәрежеге дейін ұзартпады. Ибрутиниб пен плацебо арасындағы орташа айырмашылықты ескере отырып түзетілген 2-жақты 90% СА базалық сызығының ең үлкен жоғарғы шегі 10 мс төмен болды. Дәл осы зерттеуде QTc аралығының концентрацияға тәуелді қысқаруы (емдік дозасынан асатын 1680 мг дозаны қолданғаннан кейінгі C_{max} 719 нг/мл кезінде -5.3 мс [90% СА: -9.4, -1.1]) байқалды.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

МАЖЛ

Қайталанатын немесе рефрактерлік МАЖЛ бар пациенттерде Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігін 111 пациентте II фазадағы (PCYC-1104-CA) бір ашық көп орталықты зерттеуінде бағалады. Пациенттердің орташа жасы 68 жасты құрады (40 - тан 84 жасқа дейін), 77% еркек, 92% - кавказдық нәсіл. Шығыстың Біріккен онкологиялық тобына (ESOG) сәйкес 3 немесе одан жоғары функционалдық мәртебесі бар пациенттер алынып тасталды. Диагноз қойылған сәттен бастап уақыт медианасы 42 айды құрады, алдыңғы емдеу курстарының орташа саны - 3 (1 - ден 5 курсқа дейін), оның ішінде пациенттердің 35%-і алдын ала жоғары дозалы химиотерапия, 43%- бортезомиб, 24% - леналидомид, ал 11%-і аутологиялық немесе аллогендік бағаналы жасушалар трансплантациясынан өтті. Зерттеудің басында пациенттердің 39%-інде жаппай лимфаденопатия (≥ 5 см), 49% - МАЖЛ (MIP1) үшін халықаралық болжамдық индекстің

жеңілдетілген шкаласы бойынша жоғары қауіп балы және скрининг кезінде аурудың үдемелі сатысы (экстронотальді зақымданумен және / немесе сүйек кемігін қамтумен) 72% болды.

Имбрувика препаратын ауру үдегенше немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін күніне бір рет 560 мг дозада пероральді түрде тағайындады. Ісіктің емдеуге жауабы Ходжкин емес лимфомаларға (NHL) арналған халықаралық жұмыс тобының (IWG) ұсыныстарына сәйкес бағаланды. Бұл зерттеудің бастапқы нүктесі емдеуге жалпы жауап болды (ORR). Имбрувикамен емдеуге жауаптар 2-кестеде келтірілген.

2 кесте: Қайталанатын немесе рефрактерлік МАЖЛ бар пациенттердегі (PCYC-1104-CA зерттеуі) емге жалпы жауап (ORR) және жауап ұзақтығы (DOR)

	Барлығы N=111
ORR (%)	67.6
95% CA(%)	(58.0; 76.1)
ТЖ (%)	20.7
ІЖ (%)	46.8
DOR медианасы (ТЖ + ІЖ) (айлар)	17.5 (15.8; ҚЖМ)
Бастапқы жауапқа дейінгі уақыт медианасы, айлар (аралығы)	1.9 (1.4-13.7)
ТЖ дейінгі уақыт медианасы, айлар (аралық)	5.5 (1.7-11.5)

ORR = емге толық жауап; DOR = жауап ұзақтығы; CA = сенімді аралық; ТЖ = толық жауап; ІЖ = ішінара жауап; ҚЖМ = қол жеткізілмеген

Емнің тиімділігінің деректерін Тәуелсіз қадағалау комитеті (IRC) қосымша бағалады, оның бағалауы бойынша ORR 69%, толық жауап (ТЖ) - 21%, ішінара жауап (ІЖ) - 48%, DOR медианасы – 19.6 айды құрады.

Имбрувика препаратымен емдеуге жалпы жауап бортезомиб және леналидомид препараттарымен емдеуді қоса, алдыңғы емге, немесе қауіп факторларына/емдеудің басындағы болжамды факторларға, ауқымды ісік массасының болуына, сондай-ақ, жынысқа немесе жас шамасына тәуелді болмады.

Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі МАЖЛ бар, кемінде бір емдеу курсынан өткерген 280 пациентті қамтыған III фазадағы рандомизацияланған көп орталықты зерттеуде көрсетілді (MCL3001 зерттеуі). Пациенттер Имбрувика препаратын 21 күн бойы күніне бір рет 560 мг дозада ішу арқылы қабылдау; немесе темсиролимуc препаратын алғашқы циклдың 1, 8 және 15 күндері 175 мг-ден вена ішіне қабылдап, артынан әрбір келесі 21 күндік циклдың 1, 8 және 15 күндері 75 мг-ден енгізілуі үшін 1:1 арақатынаста рандомизацияланды. Екі топта да емдеу аурудың үдеуіне дейін немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін жалғасты. Пациенттердің орташа жасы 68 жасты құрады (34 жас пен 88 жас аралығы), 74%-ы ерлер, 87%-ы – еуропалық нәсілділер болды. Диагноз анықталған сәттен бергі уақыт медианасы 43 айды құрады, алдыңғы емдеу курстарының орташа саны – 2 (1-ден 9 курсқа дейінгі аралық), соның ішінде, 51% пациент алдын ала жоғары дозалы химиотерапияны, 18%-ы - бортезомибті, 5%-ы – леналидомидті қабылдаған, ал 24 %-ы дің жасушаларының трансплантациясын өткерген. Зерттеудің басында скрининг кезінде 53% пациентте ауқымды лимфаденопатия (≥ 5 см), 21%-ында - МАЖЛ үшін халықаралық болжам индексінің (MIPI) жеңілдетілген шкаласы бойынша қауіптің жоғары балы; 60%-ында - экстронотальді зақымданулар және 54%-ында сүйек кемігін қамтыған зақымданулар болды.

Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ) көрсеткішін тәуелсіз қадағалау комитеті (IRC), ходжкиндік емес лимфомалар үшін CJLL бойынша халықаралық жұмыс тобының (IWCLL)

критерийлеріне сәйкес бағалады. MCL3001 зерттеуіндегі тиімділігін бағалау нәтижелері 3 кестеде және 1 суретте келтірілген: Үдеусіз тір қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы.

3 кесте: Қайталанатын немесе рефрактерлік МАЖЛ бар пациенттердегі (MCL3001 зерттеуі) тиімділік нәтижелері

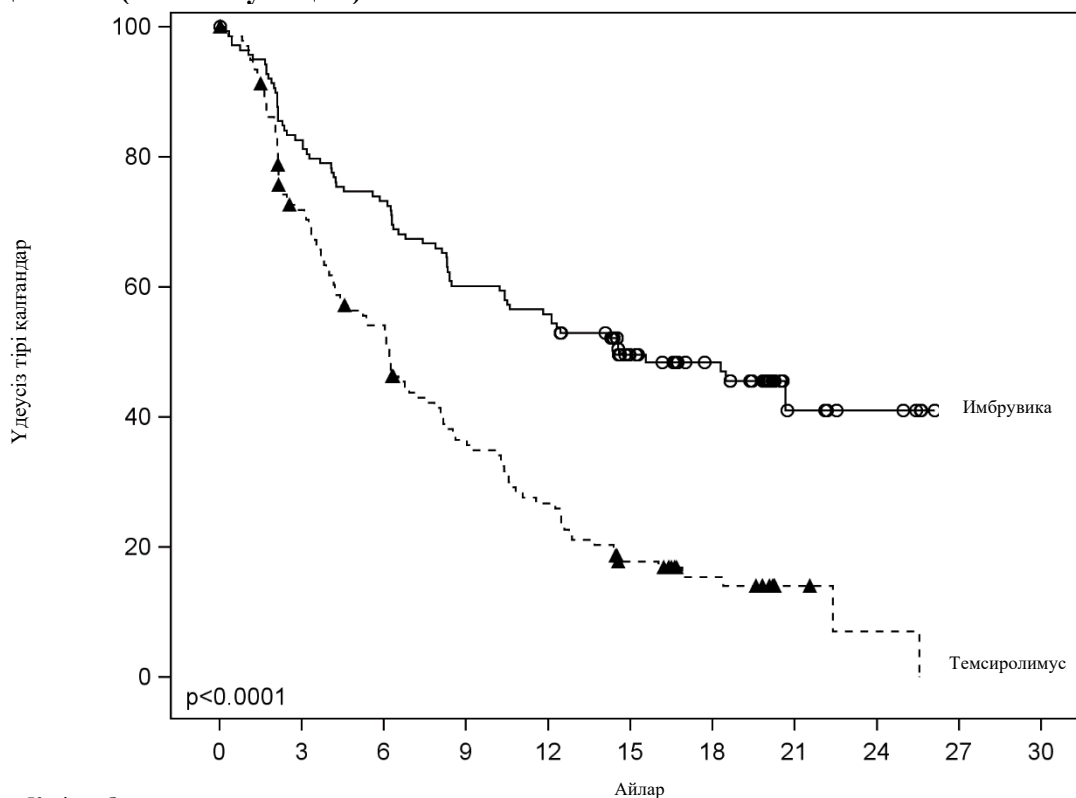
Ақырғы нүкте	Имбрувика N=139	Темсиролимус N=141
Үдеусіз тірі қалу (PFS)^a		
Үдеусіз тірі қалудың орташа көрсеткіші (95% СА), (айлар)	14.6 (10.4, БЖ)	6.2 (4.2, 7.9)
	ҚА=0.43 [95% СА: 0.32, 0.58]	
Емге жалпы жауап (ORR) (%)	71.9	40.4
р-шамасы	p<0.0001	

БЖ= бағаланбаған; ҚА=қауіптердің арақатынасы; СА=сенімді аралық

^a тәуелсіз қадағалау комитеті (IRC) бағалаған.

Темсиролимуспен ем қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, ибрутинибпен ем қабылдаған пациенттердің азғантай үлесі лимфома симптомдарының клиникалық тұрғыдан елеулі нашарлауын (52%-ға қарсы 27%) бастан өткерді, ал симптомдарының нашарлау кезеңі темсиролимуспен салыстырғанда, ибрутинибті қолданғанда азырақ болды (ҚА 0.27, p < 0.0001).

1 сурет: MCL3001 зерттеуіндегі үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы (ITT популяция)



Қауіп тобындағы пациенттер саны

Имбрувика	39	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Темсиролимус	41	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Имбрувика - -▲- - Темсиролимус

*Созылмалы лимфоциттік лейкоз (СЛЛ)
Бұрын СЛЛ емін қабылдаған паценттер
Бір препарат (монотерапия)*

Имбрувика препаратының ІІІ фазасының (РСҮС-1115-СА) рандомизацияланған көп орталықты ашық зерттеуі хлорамбуцилмен салыстырғанда, ем қабылдамаған СЛЛ бар 65 жас шамасындағы немесе одан асқан пациенттер арасында жүргізілді. 65-тен 70 жасқа дейінгі пациенттерде флударабинмен, циклофосфамидпен және ритуксимабпен озық химиялық-иммунотерапияны қолдануды болдырмайтын кемінде бір қатарлас патология болуы тиіс. Пациенттер (n = 269) Имбрувика препаратын алу үшін күн сайын ауру үдегенге дейін немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін 1:1 рандомизацияланды; немесе хлорамбуцил әрбір 28 күндік циклдің 1 және 15 күндері 0.5 мг/кг бастапқы дозада ең жоғары 12 цикл бойы пациент организмiне дозасының жағымдылығына байланысты 0.8 мг/кг дейін артуын ескергенде. Аурудың үдеуі расталғаннан кейін хлорамбуцил қабылдаған пациенттер ибрутинибке көшуі мүмкін.

Пациенттердің орташа жасы 73 жасты құрады (ауқымы 65-тен 90 жасқа дейін), 63% еркек және 91% - кавказдық расалар. Пациенттердің 91% емнің басында ECOG шкаласы бойынша 0 немесе 1, және 9% - 2 жалпы жағдайы болған. Зерттеуге СЛЛ бар 269 пациент кірді. Емдеудің басында пациенттердің 45%-інде аурудың үдемелі сатысы болды (Rai әдісі бойынша ІІІ немесе ІV), 35%-інде кемінде бір ісік ≥ 5 см болды, 39% анемиядан зардап шекті, 23% тромбоцитопениядан зардап шекті, 65%-інде $\beta 2$ -микроглобулин >3500 мкг/л жоғары деңгейі байқалды, 47% креатенин клиренсі < 60 мл/мин, 11q делециясымен 20%, 17p/ісік делециясымен 6% - ды құрады.және иммуноглобулиннің ауыр тізбегінің (ighv) өзгермейтін ауыспалы аймағы бар 44%.

Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ) СЛЛ бойынша халықаралық жұмыс тобының критерийлеріне сәйкес тәуелсіз қадағалау комитетінің бағалауына сәйкес Имбрувика препаратымен емделген топтағы 84% пациентте өлім немесе аурудың үдеуі қауіпінің статистикалық тұрғыдан елеулі төмендеуін көрсетті. РСҮС-1115--СА зерттеуінде тиімділігін бағалаудың нәтижелері 4 кестеде және 2 суретте: Үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы, 3 суретте келтірілген: Жалпы тірі қалу (ЖТҚ) көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы.

Хлорамбуцилмен салыстырғанда ибрутинибтің пайдасына ІТТ популяциясында тромбоциттер немесе гемоглобин деңгейінің статистикалық маңызды тұрақты жақсаруы байқалды. Цитопениясы бар пациенттерде емнің басында тұрақты гематологиялық жақсару мынаны құрады: тромбоциттер 42.9% - ға қарсы 77.1%; гемоглобин тиісінше Ибрутиниб пен хлорамбуцил үшін 45.5% - ға қарсы 84.3%.

4 кесте: РСҮС-1115-СА зерттеуіндегі тиімділік нәтижелері

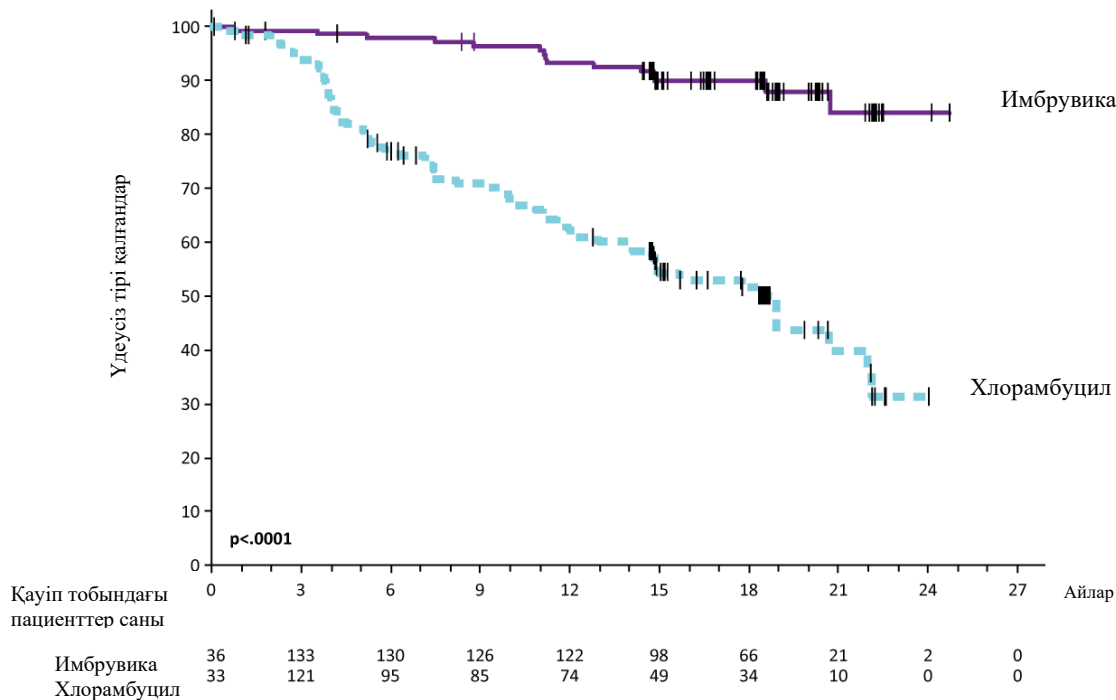
Ақырғы нүкте	Имбрувика N=136	Хлорамбуцил N=133
Үдеусіз тірі қалудың орташа көрсеткіші^a		
Жағдайлар саны (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Медианасы (95% СА), айлар	Қол жеткізілмеген	18.9 (14.1, 22.0)
ҚА (95% СА)	0.161 (0.091, 0.283)	
Емге жалпы жауап^a (ТЖ+ІЖ)	82.4%	35.3%
Р-шама	<0.0001	
ЖТҚ^b		
Өлім саны (%)	3 (2.2)	17 (12.8)
ҚА (95% СА)	0.163 (0.048, 0.558)	

СА=сенімді аралық; ҚА=қауіптердің арақатынасы; ТЖ=толық жауап; ЖТҚ=жалпы тірі қалу; ІЖ=ішінара жауап

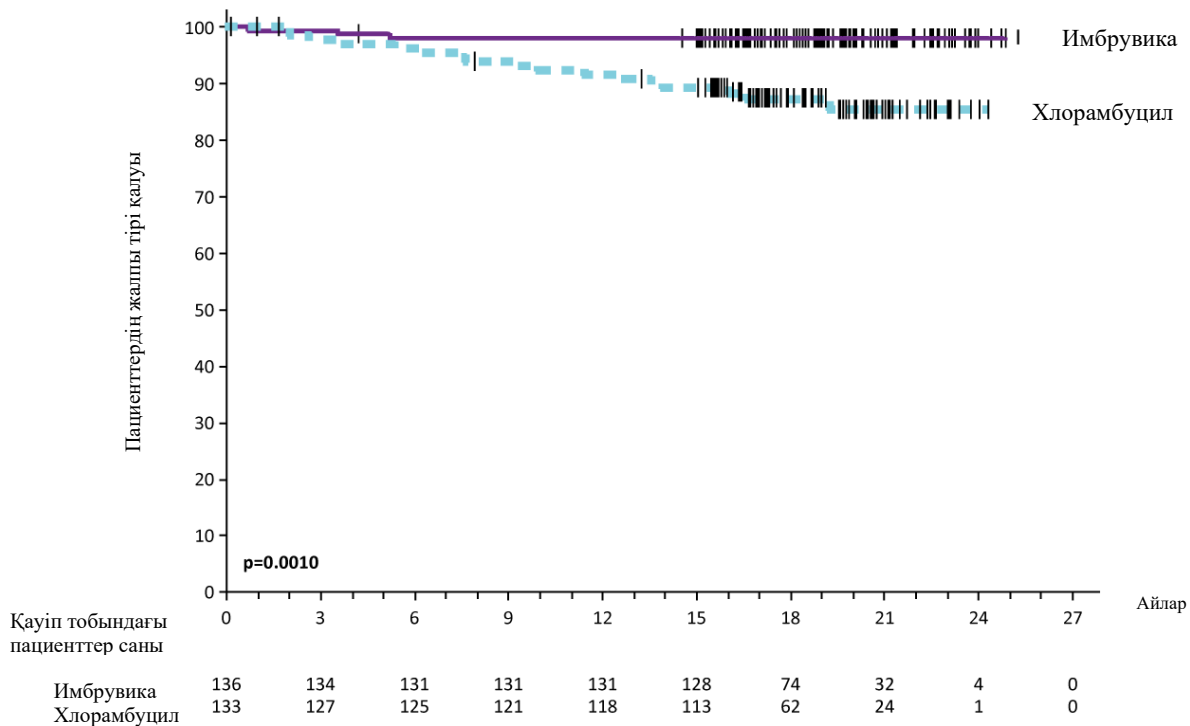
^a тәуелсіз қадағалау комитеті бағалаған, келесі қадағалау медианасы 18.4 ай,

^b екі топ үшін де ЖТҚ медианасына қол жеткізілмеген, ЖТҚ үшін p<0.005

2 сурет: РСҮС-1115-са зерттеуінде Каплан-Мейердің үдеусіз тірі қалу қисығы (ІТТ популяциясы)



3 сурет: РСҮС-1115-СА зерттеуіндегі жалпы тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы (ІТТ популяциясы)



Келесі қадағаланған 48 ай

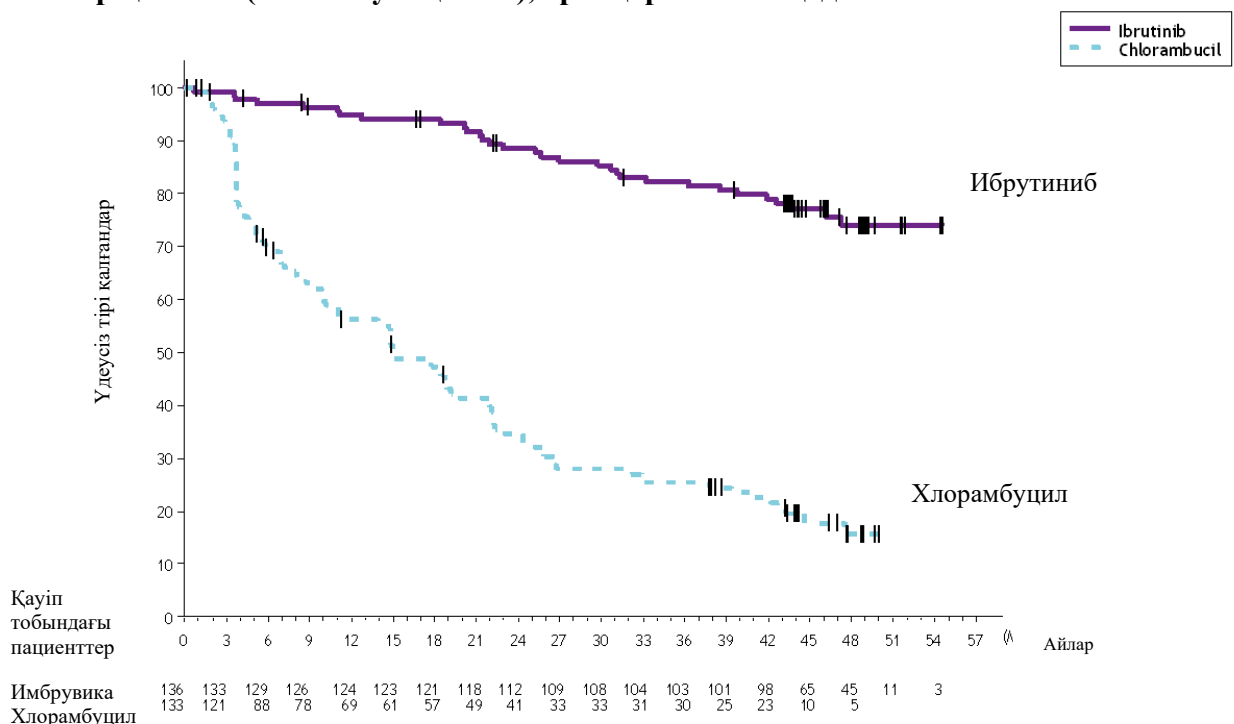
РСҮС-1115-СА зерттеуінде келесі қадағаланған 48 айдың орташа кезеңінде және оның

кеңейтілген зерттеуі жағдайында Имбрувика тобындағы пациенттерде өлім немесе үдеуі қаупінің 86%-ға төмендегені байқалды. Зерттеуші бағалаған үдеусіз тірі қалудың орташа деңгейіне Имбрувика тобында қол жеткізілген жоқ және хлорамбуцил тобында 15 айды құрады [95% СА (10.22; 19.35)]; (ҚА=0.14 [95% СІ (0.09; 0.21)]). үдеусіз тірі қалудің 4 жылдық бағасы сәйкесінше Имбрувика тобында 73.9% және хлорамбуцил тобында 15.5% құрады. Каплан-Мейердің үдеусіз тірі қалу қисығының жаңартылған графигі 4 суретте келтірілген.

Емге жалпы жауап Имбрувика тобында 91.2% және хлорамбуцил тобында 36.8% құрады. СЛЛ бойынша Халықаралық жұмыс тобының өлшемдеріне сәйкес толық жауап көрсеткіші Имбрувика тобында 16.2% және хлорамбуцил тобында 3.0% құрады. Кейіннен ұзақ бақылау кезеңінде бастапқыда хлорамбуцил тобына рандомизацияланған 73 пациент (54.9%) кейіннен қиыспалы ем ретінде ибрутиниб алды. Имбрувика тобында 48 ай ішіндегі ЖТҚ үшін Каплан-Мейер бойынша болжам 85.5% құрады.

РСҮС-1115-СА зерттеуінде ибрутинибпен емдеудің әсері 17p/TP53 мутациясымен, 11q делециясымен және/немесе иммуноглобулиннің ауыр тізбегінің мутанттық емес ауытқымалы аймағы (IGHV) бар пациенттерде бірдей болды.

4 сурет: РСҮС-1115-СА зерттеуіндегі үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы (ITT популяциясы), ары қарай 48 ай қадағаланған



Біріктірілген ем

Ем қабылдамаған СЛЛ/ҰЛЛ бар пациенттерде Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі обинутузумабпен үйлесімде хлорамбуцилмен салыстырғанда обинутузумабпен үйлесімде имбрувиканың III фазасын рандомизацияланған көп орталықты ашық зерттеуде (РСҮС-1130-СА) қосымша бағаланды. Зерттеуге 65 жастан бастап және одан үлкен немесе < 65 жас шамасындағы, қатарлас аурулары бар, бүйрек функциясы төмендеген, креатинин клиренсі < 70 мл/мин немесе del17p / TP53 мутациясы бар пациенттер енгізілді. Пациенттер (n = 229) Имбрувика препаратын алу үшін күн сайын ауру үдегенше немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін 420 мг; немесе әрбір 28 күндік циклдің 1 және 15 күндері 6 цикл бойы 0.5 мг/кг хлорамбуцил рандомизацияланды. Екі топта да пациенттер бірінші циклдің 1, 8 және 15 күндері 1000 мг обинутузумаб алды, одан кейінгі 5 циклдің бірінші күнінде емделді (әрқайсысы 28 күннен барлығы 6 цикл). Обинутузумабтың алғашқы дозасы 1 күн (100 мг) және 2 күн

(900 мг) арасында бөлінді.

Орташа жасы 71 жасты құрады (40 - тан 87 жасқа дейін), 64% ер адамдар, 96% - кавказдық расалар. Емдеудің басында ECOG шкаласы бойынша барлық пациенттердің жалпы жағдайы 0 (48%) немесе 1-2 (52%) болды. Емнің басында пациенттердің 52%-інде аурудың үдемелі сатысы (Rai әдісі бойынша III немесе IV) болған, 32%-інде жаппай лимфаденопатиясы (≥ 5 см) болған, 44% анемиядан зардап шеккен, 22%-і тромбоцитопениядан зардап шеккен, 28%-інде креатенин клиренсі <60 мл/мин құрады және аурулар рейтингінің кумулятивтік шкаласы бойынша 4 (диапазоны 0-ден 12-ге дейін) орташа көрсеткіші болған. Емдеудің басында пациенттердің 65%-інде жоғары қауіп факторлары бар СЛЛ/мл (делеция 17p/TP53 [18%], делеция 11q [15%] немесе беймәлім IGHV [54%]) байқалды.

Үдеусіз тірі қалу көрсеткішін тәуелсіз қадағалау комитеті бағалады.

Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ) көрсеткіші СЛЛ бойынша халықаралық жұмыс тобының критерийлеріне сай тәуелсіз қадағалау комитетінің бағалауына сәйкес, 77% пациентте Имбрувикамен емделген топта өлім немесе аурудың үдеуі қауіпінің статистикалық тұрғыдан елеулі төмендегенін көрсетті.

Кейінгі бақылау кезеңінің орташа ұзақтығы 31 ай болған кезде Имбрувика + обинутузумаб тобында аурудың үдеусіз тірі қалу медианасына қол жеткізілмеді және хлорамбуцил + обинутузумаб тобында 19 айды құрады. PCYC-1130-CA зерттеуіндегі тиімділігін бағалау нәтижелері 5-кестеде және 5-суретте келтірілген: Үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы.

5 кесте: PCYC-1130-CA зерттеуіндегі тиімділігі нәтижелері

Ақырғы нүкте	Имбрувика+обинутузумаб N=113	Хлорамбуцил + обинутузумаб N=116
Үдеусіз тірі қалудың орташа көрсеткіші^a		
Жағдайлар саны (%)	24 (21.2)	74 (63.8)
Медианасы (95% СА), айлар	Қол жеткізілген жоқ	19.0 (15.1; 22.1)
ҚА (95% СА)	0.23 (0.15, 0.37)	
Емге жалпы жауап ^a (%)	88.5	73.3
ТЖ ^b	19.5	7.8
ІЖ ^c	69.0	65.5

СА=сенімді аралық; ҚА=қауіптердің арақатынасы; ТЖ=толық жауап; ІЖ=ішінара жауап,

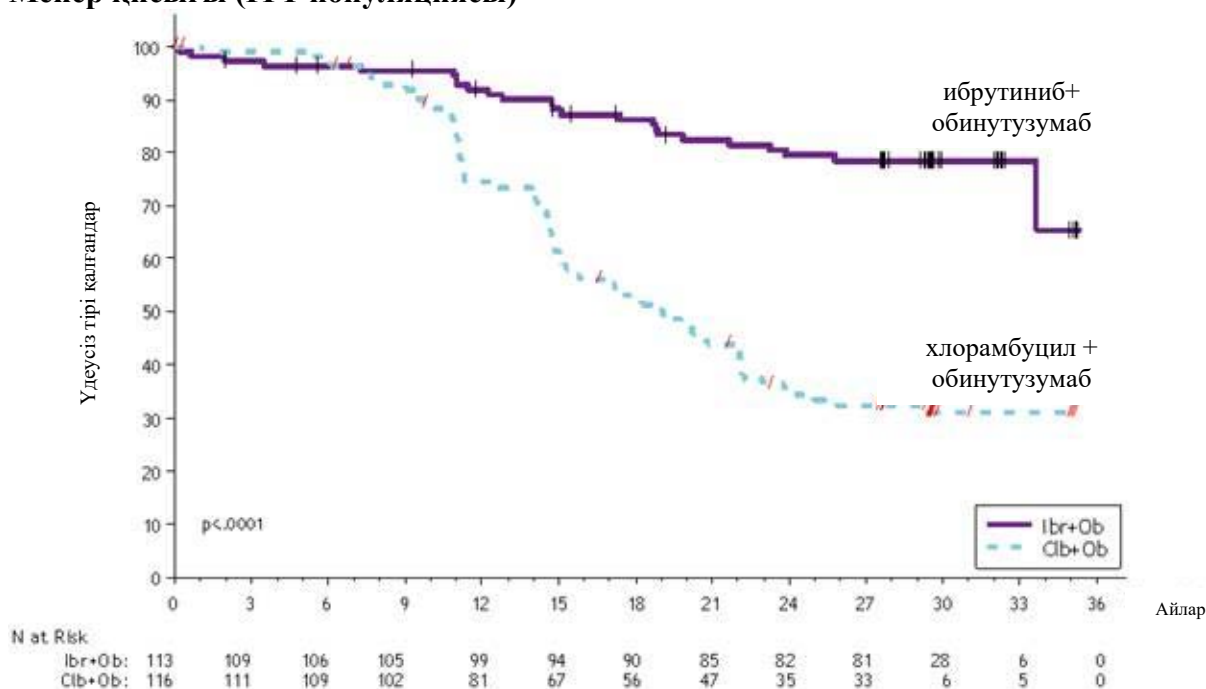
^a тәуелсіз қадағалау комитеті бағалаған,

^b Имбрувика + обинутузумаб тобындағы, сүйек кемігінің толық қалпына келмеуімен толық ремиссияға қол жеткізген, толық жауабы бар 1 пациентті қамтиды,

^c ІЖ=ІЖ+nІЖ,

5 сурет: PCYC-1130-CA зерттеуіндегі үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-

Мейер қисығы (ІТТ популяциясы)



Ибрутинибпен емдеудің әсері 6-кестеде көрсетілгендей жоғары қауіп факторлары бар (делеция 17p/TP53, делеция 11q немесе беймәлім IGHV), үдеусіз тірі қалу мүмкіндігі ҚА 0.15 [95% СА (0.09, 0.27)] СЛЛ/ҰЛЛ популяциясында тұрақты болды. СЛЛ/ҰЛЛ қауіп жоғары популяция үшін үдеусіз тірі қалу деңгейінің екі жылдық бағасы сәйкесінше Имбрувика тобында 78.8% [95% СА (67.3, 86.7)] және 15.5% [95% СА (8.1, 25.2)] құрады.

6 кесте: Қосалқы топтар бойынша үдеусіз тірі қалу көрсеткішін талдау (PCYC-1130-СА зерттеуі)

	N	Қауіптердің арақатынасы	95% СА
Барлық пациенттер	229	0.231	0.145; 0.367
Қауіп жоғарылығы (17p /TP53 делециясы / 11q делециясы / мутанттық емес IGHV)			
Иә	148	0.154	0.087; 0.270
Жоқ	81	0.521	0.221; 1.231
17p/TP53 делециясы мутациялары			
Иә	41	0.109	0.031; 0.380
Жоқ	188	0.275	0.166; 0.455
FISH әдісі			
17p делециясы	32	0.141	0.039; 0.506
11q делециясы	35	0.131	0.030; 0.573
Басқа	162	0.302	0.176; 0.520
Мутанттық емес IGHV			
Иә	123	0.150	0.084; 0.269
Жоқ	91	0.300	0.120; 0.749
Жас шамасы			
<65	46	0.293	0.122; 0.705
≥65	183	0.215	0.125; 0.372
Ауқымды лимфаденопатия			
<5 см	154	0.289	0.161; 0.521
≥5 см	74	0.184	0.085; 0.398

RAI әдісі			
0/II	110	0.221	0.115; 0.424
III/IV	119	0.246	0.127; 0.477
ECOG шкаласы бойынша үдеусіз тірі қалу			
0	110	0.226	0.110; 0.464
1-2	119	0.239	0.130; 0.438

Қауіптердің арақатынасы стратификацияланбаған талдауға негізделген

Кез келген ауырлық дәрежесіндегі инфузиялық реакциялар Имбрувика+обинутузумабты қабылдаған 25% пациентте, және хлорамбуцил+обинутузумабты қабылдаған 58% пациентте байқалды.

3 және одан жоғары дәрежелі инфузиялық реакциялар немесе ауыр инфузиялық реакциялар Имбрувика+обинутузумабты қабылдаған 3% пациентте және хлорамбуцил+обинутузумабты қабылдаған 9% пациентте байқалды.

Бұрын емделмеген СЛЛ немесе ҰЛЛ бар пациенттерде Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі III фазадағы рандомизацияланған көп орталықтық ашық зерттеуде (E1912) қосымша бағаланды; Имбрувика препараты флударабиннен, циклофосфамидтен және ритуксимабтан (FCR) тұратын стандартты химиотерапия кестесімен салыстырғанда, ритуксимабпен біріктіріп (IR) қолданылды. Зерттеуге бұрын емделмеген, с СЛЛ немесе ҰЛЛ бар, 70 жас шамасындағы және одан кіші пациенттер кірістірілді. del17p бар пациенттер зерттеуге қатыстырылмады. Пациенттер (n = 529) IR немесе FCR қабылдау үшін 2:1 арақатынаста рандомизацияланды. Имбрувика препараты ауру үдегенге немесе қолайсыз уыттылығына дейін күніне 420 мг дозада қолданылды. Флударабин 25 мг/м² дозада және циклофосфамид –250 мг/м² дозада енгізілді; екі препарат та 1 - 6 циклдардың 1, 2 және 3 күндері енгізілді. Ритуксимабты енгізу IR тобында 2-нші циклдан және FCR тобында –1-інші циклдан басталды; енгізілетін дозасы бірінші циклдың 1-інші күні 50 мг/м², бірінші циклдың 2-нші күні 325 мг/м² және келесі 5 циклдың 1-інші күні 500 мг/м² құрады, барлығы 6 цикл жүргізілді. Әр цикл 28 күнді құрады.

Орташа жас шамасы 58 жасты (28 жастан 70 жасқа дейін) құрады, 67%-ын ерлер және 90%-ын еуропалық нәсіл өкілдері құрады. Пациенттердің барлығының бастапқы ECOG статусы 0, немесе 1 (98%), немесе 2 (2%) болды. Бастапқыда, 43% пациентте Rai III немесе IV сатысы болды және 59% пациентте жоғары қауіп факторларымен СЛЛ / ҰЛЛ (TP53 мутациясы [6%], del11q [22%] немесе мутанттық емес IGHV [53%]) болды.

Зерттеудегі кейінгі қадағалаудың орташа уақыты 37 айды құраған жағдайда, E1912 зерттеуі үшін тиімділігі нәтижелері 7 кестеде берілген. СЛЛ бойынша Халықаралық жұмыс тобының критерийлеріне сәйкес бағаланған ҮТҚ, және Жалпы тірі қалу көрсеткіші үшін Каплан-Мейер қисықтары сәйкесінше 6 және 7 суретте келтірілген.

7 кесте: E1912 зерттеуіндегі тиімділік нәтижелері

Ақырғы нүкте	ибрутиниб+ритуксимаб (IR) N=354	флударабин, циклофосфамид және ритуксимаб (FCR) N=175
Үдеусіз тірі қалу көрсеткіші		
Жағдайлар саны (%)	41 (12)	44 (25)
Аурудың үдеуі	39	38
Өлім жағдайлары	2	6
Медианасы (95% СА), айлар	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
ҚА (95% СА)	0.34 (0.22, 0.52)	
P-мәні ^a	<0.0001	

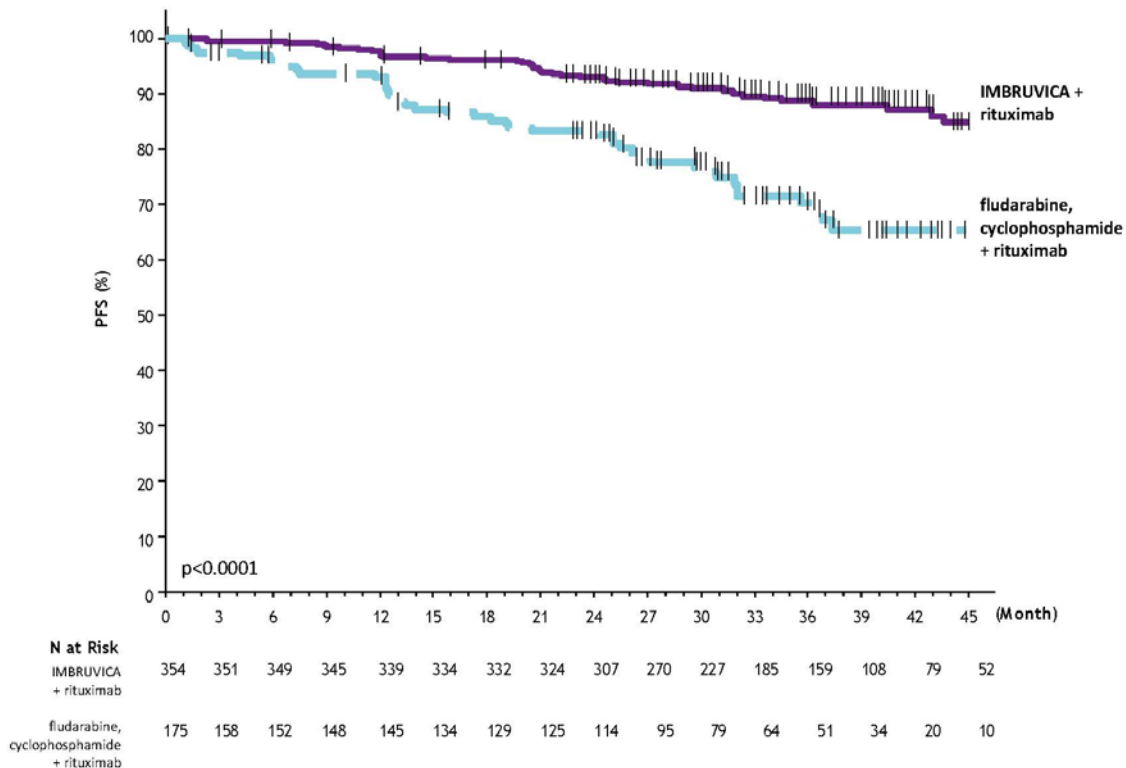
Жалпы тірі қалу		
Өлімдер саны (%)	4 (1)	10 (6)
ҚА (95% CI)	0.17 (0.05, 0.54)	
P-мәні ^a	0.0007	
Жауаптың жалпы жиілігі ^b (%)	96.9	85.7

^a P-мәні стратификацияланбаған лог-рангілік тестіден алынды.

^b зерттеушінің бағалауы бойынша.

ҚА = қауіптердің арақатынасы; NE = бағаланбайды

6 сурет: E1912 зерттеуінде Каплан-Мейердің ҮТҚ қисығы (ITT-популяция)



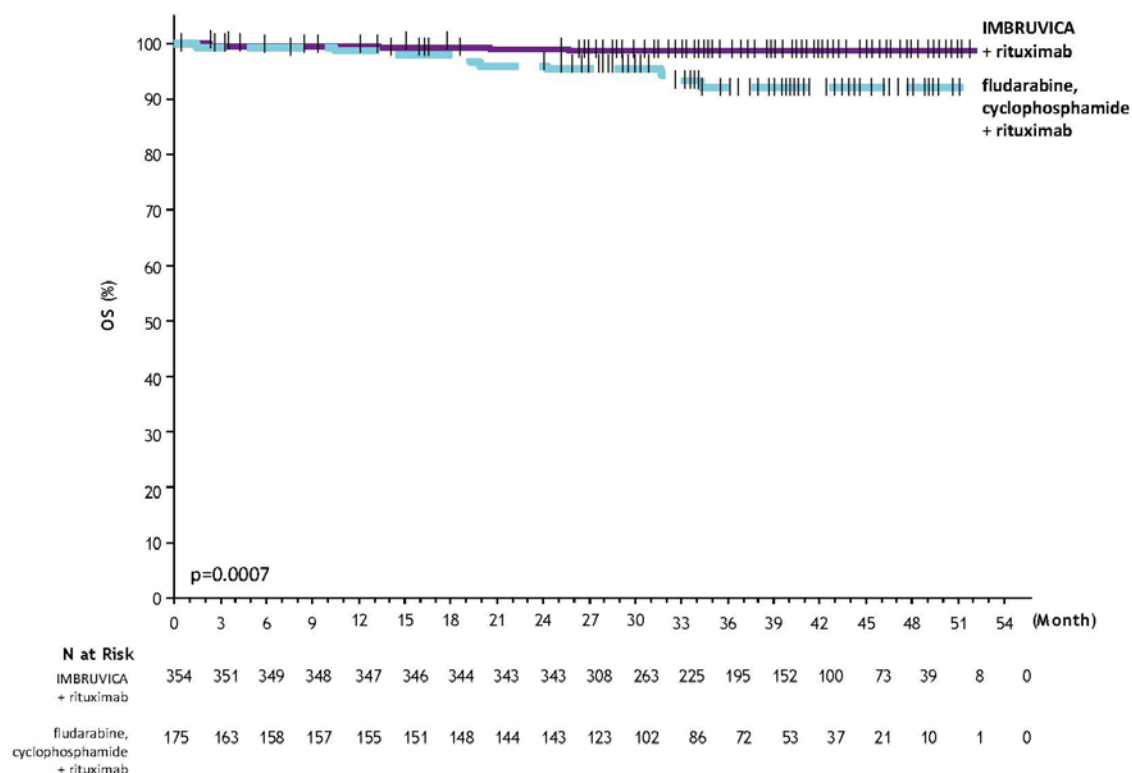
8 кестеде көрсетілгендей, қауіп жоғары, ҮТҚ ҚА 0.23 [95% СА (0.13, 0.40)], $p < 0.0001$, СЛЛ/ҰЛЛ популяциясында (TP53 мутациясы, del11q немесе мутанттық емес IGHV) ибрутинибпен емдеудің әсері тұрақты болды. Қауіп жоғары СЛЛ/ҰЛЛ бар популяция үшін 3 жылдық ҮТҚ деңгейі IR және FCR топтарында сәйкесінше 90.4% [95% СА (85.4, 93.7)] және 60.3% [95% СА (46.2, 71.8)] құрады.

8 кесте: Қосалқы топтағы ҮТҚ талдауы (E1912 зерттеуі)

	N	Қауіптердің арақатынасы	95% СА
Барлық пациенттер	529	0.340	0.222, 0.522
Жоғарғы қауіп (TP53/del11q/мутанттық емес IGHV)			
Иә	313	0.231	0.132, 0.404
Жоқ	216	0.568	0.292, 1.105
del11q			
Иә	117	0.199	0.088, 0.453
Жоқ	410	0.433	0.260, 0.722
Мутанттық емес IGHV			
Иә	281	0.233	0.129, 0.421
Жоқ	112	0.741	0.276, 1.993
Ауқымды лимфаденопатия			
<5 см	316	0.393	0.217, 0.711
≥5 см	194	0.257	0.134, 0.494
Rai сатысы			
0/II	301	0.398	0.224, 0.708
III/IV	228	0.281	0.148, 0.534
ECOG			
0	335	0.242	0.138, 0.422
1-2	194	0.551	0.271, 1.118

Қауіптердің арақатынасы стратификацияланған талдудың негізінде.

7 сурет: E1912 зерттеуінде Жалпы тірі қалу көрсеткіші бойынша Каплан-Мейер қисығы (ITT популяция)



СЛЛ бар, осының алдында кемінде бір емдеу курсынан өткен пациенттер

Бір препарат (монотерапия)

СЛЛ бар пациенттерде Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі бір бақыланбайтын зерттеуде және бір рандомизацияланған бақыланатын зерттеуде көрсетілді. Ашық көп орталықты зерттеу (PCYC-1102-CA) күніне бір рет 420 мг дозасын қабылдаған, қайталанатын немесе рефрактерлік СЛЛ бар 51 пациентті қамтыды. Имбрувика препаратын қолдану аурудың үдеуіне дейін немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін жалғасты. Орташа жасы 68 жасты құрады (ауқымы 37-ден 82 жасқа дейін), диагноз қойылған сәттен бастап орташа уақыт 80 айды құрады, ал осының алдындағы емдеу курстарының орташа саны нуклеозидтік аналогпен 92.2 %, ритуксимабпен 98.0%, алкилятормен 86.3%, бендамустинмен 39.2%, офатумумабпен 19.6% қоса, 4 (ауқымы: 1-ден 12 курсқа дейін) құрады. Емдеудің басында пациенттердің 39.2%-ында Rai әдісі бойынша аурудың IV сатысы болған, 45.1%-інде жаппай лимфаденопатия (≥ 5 см) болған, 35.3%-інде 17p хромосома делециясы болған және 31.4%-ында 11q хромосома делециясы болған.

Емге жалпы жауапты, 2008ж СЛЛ бойынша Халықаралық жұмыс тобының критерийлеріне сәйкес зерттеушілер мен Тәуелсіз қадағалау комитеті бағалады. Орташа ұзақтығы 16.4 айға созылған келесі қадағалау кезеңінде, тәуелсіз қадағалау комитетінің деректері бойынша, емге жалпы жауап аурудың қайталанатын немесе рефрактерлік түрі бар 51 пациент үшін барлық ішінара жауаптардың 64.7%-ын (95% СА: 50.1%; 77.6%) құрады. Ішінара жауапты ескергенде, емге толық жауап лимфоцитозда 70.6% құрады. Жауаптың орташа уақыты 1.9 айды құрады. Жауаптың ұзақтығы 3.9-дан 24.2+ айға дейін болды. Жауаптың орташа ұзақтығына қол жеткізілген жоқ.

Офатумумабпен (PCYC-1112-CA) салыстырғанда Имбрувика препаратының әсерін зерттеу бойынша III фазаны рандомизацияланған көп орталықты ашық зерттеу қайталанған немесе рефрактерлі СЛЛ бар пациенттерде жүргізілді. Пациенттер (n = 391) Имбрувика препаратын алу үшін күн сайын ауру үдегенше немесе уыттылықтың қолайсыз деңгейіне жеткенге дейін 420 мг 1:1 рандомизацияланды; немесе офатумумаб 12 дозаға дейін (300/2000 мг). Офатумумаб алу үшін рандомизацияланған елу жеті пациент ауру үдегеннен кейін Имбрувика препараты тобына ауысты. Пациенттердің орташа жасы 67 жасты құрады (30 - дан 88 жасқа дейін), 68% ер, 90% - еуропалық нәсіл. Барлық пациенттерде емнің басында ECOG шкаласы бойынша 0 немесе 1 жалпы жағдайы болды. Диагноз қойылған сәттен бастап медиана уақыты 91 айды құрады, ал алдыңғы емдеу курстарының орташа саны-2 (1-ден 13-ке дейін). Емдеудің басында пациенттердің 58%-інде кемінде бір ісік ≥ 5 см болған. Пациенттердің 32%-інде 17p делециясы (50%-інде 17p делециясы/TP53 мутациясы болған), 24%-інде 11q делециясы болған және 47%-інде беймәлім IGHV болған.

Үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ) көрсеткіші СЛЛ бойынша халықаралық жұмыс тобының критерийлеріне сәйкес тәуелсіз қадағалау комитетінің бағалауына сәйкес, 78% пациентте Имбрувикамен емделген топта өлім немесе аурудың үдеуі қауіпінің статистикалық тұрғыдан елеулі төмендегенін көрсетті. Жалпы тірі қалуды талдау Имбрувикамен емдеу тобындағы пациенттердің 57%-інде өлім қауіпінің статистикалық маңызды төмендегенін көрсетті. PCYC-1112-CA зерттеуінен тиімділікті бағалау нәтижелері 9 кестеде келтірілген.

9 кесте: СЛЛ бар пациенттердегі тиімділігінің нәтижелері (PCYC-1112-CA зерттеуі)

Ақырғы нүкте	Имбрувика N = 195	Офатумаб N = 196
Үдеусіз тірі қалудың орташа көрсеткіші	Қол жеткізілмеген	8.1 ай
	ҚЖМ = 0.215 [95% СА: 0.146; 0.317]	

Жалпы тірі қалу көрсеткіші ^a	ҚЖМ = 0.434 [95% СА: 0.238; 0.789] ^b ҚЖМ = 0.387 [95% ДИ: 0.216; 0.695] ^c	
Емге жалпы жауап _{d,c} (%)	42.6	4.1
Лимфоцитозбен ІЖ қоса, емге жалпы жауап _d (%)	62.6	4.1

ҚА=қауіптердің қатынасы; СА=сенімді аралық; ІЖ = ішінара жауап

^a Екі емдеу тобында да ЖТҚ медианасына қол жеткізілмеген, ЖТҚ үшін $p < 0.005$.

^b Офатумумабты қабылдайтын топқа рандомизацияланған пациенттер Имбрувиканы қабылдауды бастағанға дейін цензуранды.

^c Офатумумабты қабылдаған айқаспа топтағы пациенттердегі сезімталдықты талдау Имбрувиканың алғашқы дозасы қабылданған күні цензуранды жоқ.

^d Тәуелсіз қадағалау комитетіне сәйкес, қайталанатын КТ жауапты растау үшін қажет.

^e Барлық ІЖ қол жеткізілген; емге жалпы жауап үшін $p < 0.0001$.

Келесі қадағалаудың орташа ұзақтығы = 9 ай

Тиімділігі пациенттердің барлық қосалқы топтарында, соның ішінде, 17p делециясы бар немесе онсыз, стратификациялау факторы алдын ала анықталған пациенттерде ұқсас болды (10 кесте).

10 кесте: Қосалқы топтар бойынша үдеусіз тірі қалуды талдау (PCYC-1112-CA зерттеуі)

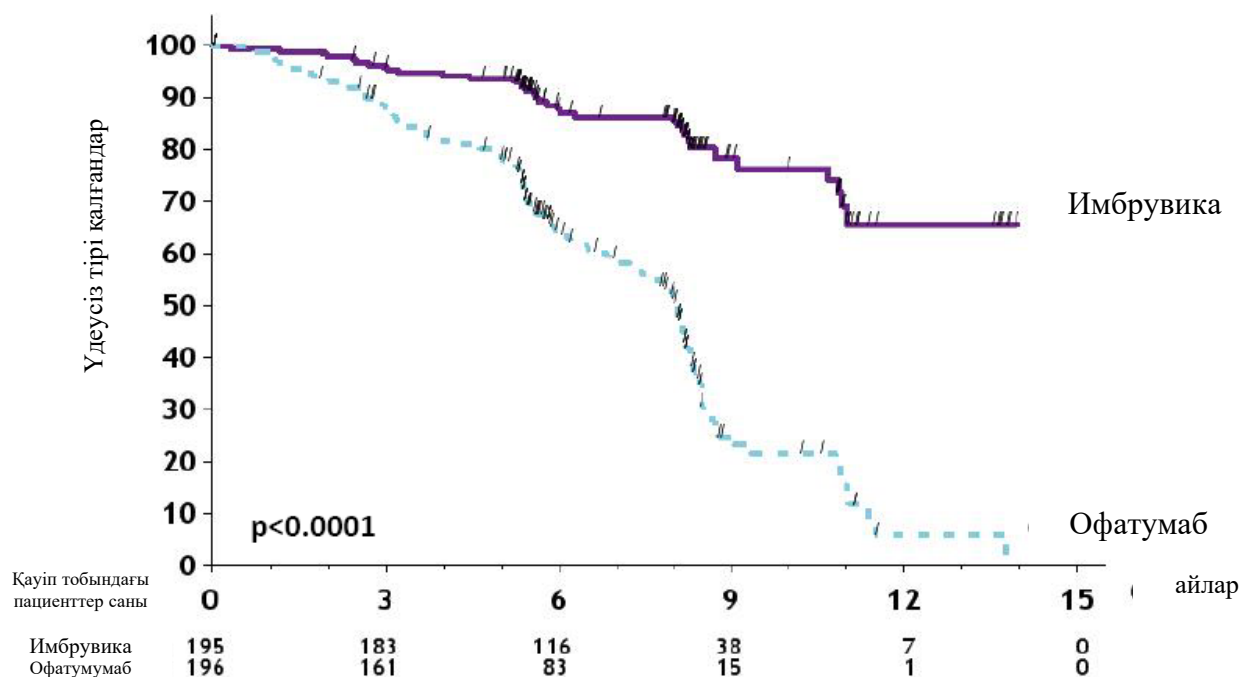
	N	Қауіптердің арақатынасы	95% СА
Барлық пациенттер	391	0.210	(0.143; 0.308)
17P делециясы			
Иә	127	0.247	(0.136; 0.450)
Жоқ	264	0.194	(0.117; 0.323)
Пурин аналогтарына резистенттілік			
Иә	175	0.178	(0.100; 0.320)
Жоқ	216	0.242	(0.145; 0.404)
Жас шамасы			
<65	152	0.166	(0.088; 0.315)
≥65	239	0.243	(0.149; 0.395)
Алдыңғы емдеу желілерінің саны			
<3	198	0.189	(0.100; 0.358)
≥3	193	0.212	(0.130; 0.344)
Ауқымды лимфаденопатия			
<5 см	163	0.237	(0.127; 0.442)
≥5 см	225	0.191	(0.117; 0.311)

Қауіптердің арақатынасы стратификацияланбаған талдауға негізделген

Аурудың үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы 8 суретте келтірілген.

8 сурет: PCYC-1112- CA зерттеуіндегі үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер

қисығы (ITT популяциясы)



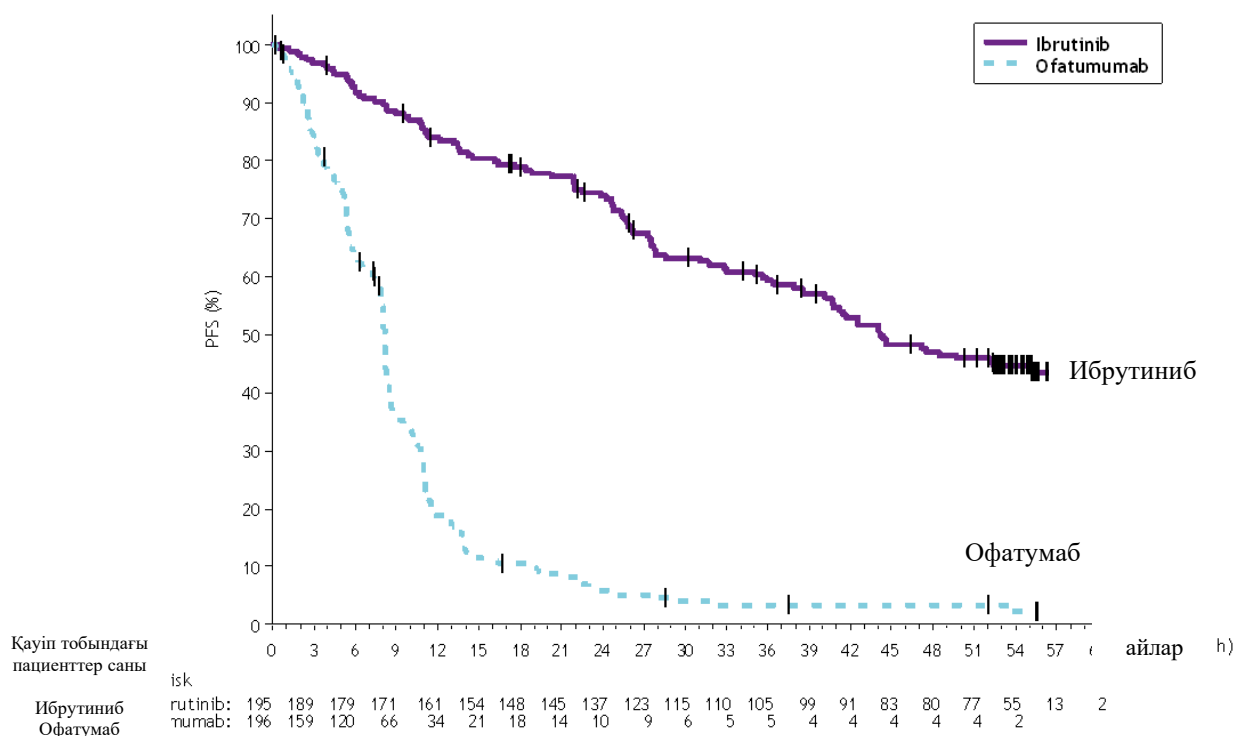
Келесі қадағаланған 65 айға жуықтағандағы ақырғы талдау

Кейінгі 65 айдың орташа бақылау кезеңінде PCYC-1112-CA зерттеуінде Имбрувика тобындағы пациенттерде өлім немесе үдеу қаупінің 85%-ға төмендеуі байқалды. СЛЛ бойынша Халықаралық жұмыс тобының критерийлеріне сәйкес зерттеуші бағалаған Үдеусіз тірі қалудың орташа деңгейі Имбрувика тобында 44.1 айды [95% СА (38.47, 56.18)] және офатумаб тобында сәйкесінше 8.1 айды құрады [95% СА (7.79, 8.25)] ҚА=0.15 [95% СА (0.11, 0.20)]. Каплан-Мейердің үдеусіз тірі қалу қисығының жаңартылған графигі 9 суретте келтірілген. Емге жалпы жауап Имбрувика тобында 87.7% және офатумумаб тобында 22.4% құрады. Кейіннен ұзақ бақылау кезеңінде бастапқыда офатумумаб тобына рандомизацияланған 196 пациенттің 133-і (67.9%) кейіннен айқаспалы ем ретінде ибрутинибті қабылдады. СЛЛ бойынша халықаралық семинардың критерийлеріне сәйкес зерттеуші (рандомизациядан бастап ҮТҚ оқиғасына дейін, кейінгі ісікке қарсы терапиядан кейін) үдеусіз тірі қалудың (ҮТҚ) орташа көрсеткіші Имбрувика тобында 65.4 айды [95% СА (51.61, бағаланбайды)] және офатумаб тобында сәйкесінше 38.5 айды [95% СА (19.98, 47.24)] құрады; ҚА = 0.54 [95% СА (0.41, 0.71)]. Имбрувика тобында ЖТҚ медианасы 67.7 айды құрады [95% СА (61.0, бағаланбайды)].

PCYC-1112-CA зерттеуінде ибрутинибпен емдеудің әсері қауіп деңгейі жоғары, 17p делециясы / TP53 мутациясы, 11q делециясы және/немесе иммуноглобулиннің ауыр тізбегінің мутанттық емес ауытқымалы аумағы бар (IGHV) пациенттерде бірдей болды.

9 сурет: PCYC--1112--CA зерттеуіндегі үдеусіз тірі қалу көрсеткішінің Каплан-Мейер қисығы (ITT популяциясы), келесі қадағаланған 65 айдың деректерінің

ақырғы талдауында



Біріктірілген ем

Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі бұрын CLL бойынша ем қабылдаған пациенттерде III фазаның рандомизацияланған көп орталықты беймәлім зерттеуде, плацебо + BR (cll3001 зерттеуі) салыстырғанда BR-мен үйлесімде Имбрувика препараты қосымша бағаланды. Пациенттер (N=578) Имбрувика препаратын алу үшін 420 мг немесе плацебо алу үшін күн сайын BR-мен біріктіріп, ауру үдегенге дейін немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін 1:1 арақатынаста рандомизацияланды. Барлық пациенттер BR-ді ең көп дегенде алты 28 күндік циклде қабылдады. Бендамустин 70 мг/м² дозада вена ішіне 1-ші циклдің 2 және 3 күндері 30 минут бойы және 2-6 циклдардың 1 және 2 күндерінде 6 циклға дейін енгізді. Ритуксимаб 1-ші циклдің 1-ші күні 375 мг/м² дозада және 1-ші күні 2-ден 6-циклға дейін 500 мг/м² дозада енгізілді. Плацебо + BR тобына рандомизацияланған тоқсан пациент тәуелсіз бақылау комитеті прогресті растағаннан кейін Имбрувика алатын топқа өтті. Орташа жасы 64 жасты құрады (31 жастан 86 жасқа дейін), 66% еркек және 91% - кавказдық нәсіл. Барлық пациенттерде емнің басында ECOG шкаласы бойынша 0 немесе 1 жалпы жағдайы болды. Диагноз қойылған сәттен бастап орташа уақыт 6 жыл болды, ал алдыңғы емдеу курстары санының орташа мәні 2 болды (1-ден 11-ге дейінгі процедура ауқымы). Емдеудің басында пациенттердің 56%-інде кемінде бір ісік ≥ 5 см болған, 26%-інде 11q делециясы болған.

Үдеусіз тірі қалу (VBP) тәуелсіз қадағалау комитеті CHLL Халықаралық жұмыс тобының өлшемдеріне сәйкес бағаланды. CLL3001 зерттеуінен тиімділікті бағалау нәтижелері 11 кестеде келтірілген.

11 кесте. CLL бар пациенттердегі тиімділігін бағалау нәтижелері (CLL3001 зерттеуі)

Ақырғы нүкте	Имбрувика+BR N=289	Плацебо+BR N=289
Үдеусіз тірі қалу көрсеткіші^a		
Медианасы (95% СА), айлар	Қол жеткізілген жоқ	13.3 (11.3, 13.9)
	ҚА=0.203 [95% СА: 0.150, 0.276]	
Емге жалпы жауап ^b (%)	82.7	67.8
Жалпы тірі қалу ^c	ҚА=0.628 [95% СА: 0.385, 1.024]	

СА=сенімді аралық; ҚА=қауіптердің арақатынасы;

^a тәуелсіз қадағалау комитеті бағалаған,

^b тәуелсіз қадағалау комитеті бағалаған, Емге жалпы жауап (толық жауап, сүйек кемігінің толық қалпына келмеуімен толық ремиссиясымен толық жауаппен, нодулярлық ішінара жауап, ішінара жауап),

^c Екі топта да жалпы тірі қалу көрсеткішінің медианасына қол жеткізілген жоқ

Вальденстрем макроглобулинемиясы

Бір препарат (монотерапия)

МВ кезіндегі Имбрувика препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі (IgM-лимфоциттік лимфомаларды бөлетін) бұрын емделген 63 пациентті қамтитын бір топпен ашық, көп орталықты зерттеуде бағаланды. Орташа жасы - 63 жас (ауқымы: 44-тен 86 жасқа дейін), 76% ер адамдар және 95% еуропалық нәсілдер. Барлық пациенттерде ECOG сәйкес 0 немесе 1 бастапқы функционалдық мәртебесі болды. Диагноз қойылған сәттен бастап медиана уақыты 74 айды құрады, алдыңғы емдеу курстарының орташа саны 2 болды (диапазоны: 1-ден 11-ге дейін). Зерттеу басталғанға дейін IgM орташа сарысулық мандері 3.5 г/дл құрады және пациенттердің 60%-і анемиядан зардап шекті (гемоглобин \leq 11 г/дл немесе 6.8 ммоль/л).

Имбрувика аурудың үдеуіне немесе қолайсыз уыттылыққа дейін күніне бір рет 420 мг ішу арқылы қабылданды. Бұл зерттеудің бастапқы нүктесі зерттеушілердің бағалауы бойынша емделуге жалпы жауап болды. Емдеуге жалпы жауап және жауаптың ұзақтығы Вальденстрем макроглобулинемиясы бойынша үшінші халықаралық кездесуде қабылданған критерийлерді қолдана отырып бағаланды. Имбрувика препаратымен емдеуге жауаптар 12 кестеде келтірілген.

12 кесте: ВМ бар пациенттердегі емге жалпы жауап және жауап ұзақтығы

	Барлығы (N=63)
Емге жалпы жауап (%)	87.3
95% СА (%)	(76.5, 94.4)
ӨЖІЖ(%)	14.3
ІЖ (%)	55.6
ЕТЖ (%)	17.5
Жауап ұзақтығының медианасы - айлар (аралығы)	ҚЖМ (0.03+, 18.8+)

СА=сенімді аралық; ҚЖМ=қол жеткізілмеген; ЕТЖ=ең төменгі жауап; ІЖ=ішінара жауап; ӨЖІЖ=өте жақсы ішінара жауап; Емге жалпы жауап=ЕТЖ+ІЖ+ӨЖІЖ

Зерттеудің келесі қадағалау медианасы = 14,8 ай

Жауапқа дейінгі уақыт медианасы 1.0 айды құрады (аралығы: 0.7-13.4 ай).

Емнің тиімділігінің деректерін тәуелсіз қадағалау комитеті (IRC) қосымша бағалады, оның бағалауы бойынша емге жалпы жауап 83%, ӨЖІЖ 11% және ІЖ 51% құрады.

Біріктірілген ем

ЖМ бар пациенттерде Имбрувиканың қауіпсіздігі мен тиімділігі бұрын ем алмаған немесе бұрын ЖМ емін рандомизацияланған көп орталықты қосарлы беймәлім зерттеуде имбрувика препаратының 3 фазасын ритуксимабпен үйлесімде ритуксимабпен (PCYC-

1127-CA) біріктірілімде алған пациенттерде ритуксимабпен (PCYC-1127-CA) салыстырғанда қосымша бағаланды. Пациенттер (n=150) Имбрувика препаратын 420 мг немесе плацебо алу үшін ритуксимабпен біріктіріп, ауру үдегенше немесе уыттылықтың қолайсыз дәрежесіне жеткенге дейін рандомизацияланды.

Ритуксимаб қатарынан 4 апта бойы (1-4 апталарда) апта сайын 375 мг/м² дозада енгізіліп, артынан ритуксимабты қатарынан 4 апта бойы (17-20 апталарда) апта сайын енгізу курсы қайталанды.

Орташа жасы 69 жасты құрады (36 жастан 89 жасқа дейін), 66% ер адамдар, 79% - кавказдық нәсілдер. Пациенттердің 93%-ында емнің басында ECOG шкаласы бойынша 0 немесе 1 және 7% - 2 пациенттің жалпы жағдайы болған. Пациенттердің 45%-ы бұрын ем алмаған, ал пациенттердің 55%-ы бұрын емделген. Диагноз қойылған сәттен бастап орташа уақыт 52.6 айды құрады (бұрын емделмеген пациенттер =6.5 ай, бұрын емделген пациенттер=94.3 ай). Емдеуден өткен пациенттер арасында емдеу курстарының орташа мәні 2 (1-ден 6 емшараға дейінгі диапазон) құрады. Емдеудің басында пациенттердің қан сарысуындағы IgM орташа мәні 3.2 г/дл (ауқымы 0.6-дан 8.3 г/дл-ге дейін) құрады, пациенттердің 63%-ында анемия (гемоглобин \leq 11 г/дл) байқалды, 77%-ында MYD88 I265p мутациясы болды, 13%-ында MYD88 I265p мутациясы болған жоқ және 9%-ында мутациялардың болуына талдау жүргізу мүмкін болмады.

Келесі қадағалануының 26.5 айлық медианасымен бастапқы талдау кезінде Тәуелсіз қадағалау комитеті (IRC) бағалаған ҮТҚ қауіптерінің арақатынасы 0.20 құрады [95% СА (0.11, 0.38)]. Бұрын ем қабылдаған/қабылдамаған пациенттер үшін үдеусіз тірі қалу ҚА, MYD88 I265p мутациясы бар/жоқ пациенттер ІТТ популяциясы үшін үдеусіз тірі қалу ҚА-мен бірдей болды.

3 немесе 4 дәрежелі инфузиялық реакциялар Имбрувика + ритуксимабты қабылдаған 1% пациентте, және плацебо + ритуксимабты қабылдаған 16% пациентте байқалды.

Ісіктің IgM артуы түріндегі клиникалық көріністерінің транзиторлық ушығуы Имбрувика + ритуксимаб тобындағы 8.0% пациентте байқалды және плацебо + ритуксимаб тобындағы 46.7% пациентте байқалды.

63 ай қадағалаудан кейінгі ақырғы талдау

Келесі қадағалаудың 63 айлық жалпы кезеңі жағдайында PCYC-1127-CA зерттеуі үшін ақырғы талдау сәтінде Тәуелсіз қадағалау комитеті (IRC) бағалаған тиімділік нәтижелері 13 кестеде кетірілген және үшін ҮТҚ үшін Каплан-Мейер қисығы 10 суретте берілген. Бұрын емделмеген пациенттер үшін (0.31 [95% СА (0.14, 0.69)]) және бұрын емделген пациенттер үшін (0.22 [95% СА (0.11, 0.43)]) ҮТҚ қауіптерінің арақатынасы ІТТ-популяция үшін ҮТҚ қауіптерінің арақатынасына сәйкес келді.

13 кесте: PCYC-1127-CA зерттеуіндегі тиімділік нәтижелері (Ақырғы талдау*)

Ақырғы нүкте	Имбрувика + P N=75	Плацебо + P N=75
Үдеусіз тірі қалу көрсеткіші^{a, b}		
Жағдайлар саны (%)	22 (29)	50 (67) айлар
Медианасы (95% CI), айлар	Қол жеткізілмеген	20.3 (13.0, 27.0)
ҚА (95% СА)	0.25 (0.15, 0.42)	
P-мәні	<0.0001	
Келесі емдеуге дейінгі уақыт		
Медианасы (95% СА), айлар	Қол жеткізілмеген	18.1 (11.1, 33.1)
ҚА (95% СА)	0.1 (0.05, 0.21)	
Үздік жалпы жауап (%)		
ТЖ	1.3	1.3
ӨЖІЖ	29.3	4.0

ІЖ	45.3	25.3
ЕТЖ	16.0	13.3
Жауаптың жалпы деңгейі^c (ТЖ, ӨЖІЖ, ІЖ, ЕТЖ) (%)	69 (92.0)	33 (44.0)
Жалпы жауап ұзақтығының медианасы, айлар (деңгейі)	Қол жеткізілмеген (2.7, 58.9+)	27.6 (1.9, 55.9+)
Жауап деңгейі (ТЖ, ӨЖІЖ, ІЖ)^{c, d} (%)	57 (76.0)	23 (30.7)
Жауап ұзақтығының медианасы, айлар (деңгейі)	Қол жеткізілмеген (1.9+, 58.9+)	Қол жеткізілмеген (4.6, 49.7+)
Гемоглобиннің тұрақты жоғарылау деңгейі^{c, e} (%)	77.3	42.7

СА = сенімді аралық; ТЖ = толық жауап; ҚА = қауіптердің арақатынасы; ЕТЖ = ең төменгі жауап, ІЖ = ішінара жауап; Р = ритуксимаб; ӨЖІЖ = өте жақсы = ішінара жауап

* Зерттеудегі келесі қадағалау уақытының медианасы = 49.7 ай.

^a Тәуелсіз қадағалау комитетінің (IRC) бағалауы бойынша.

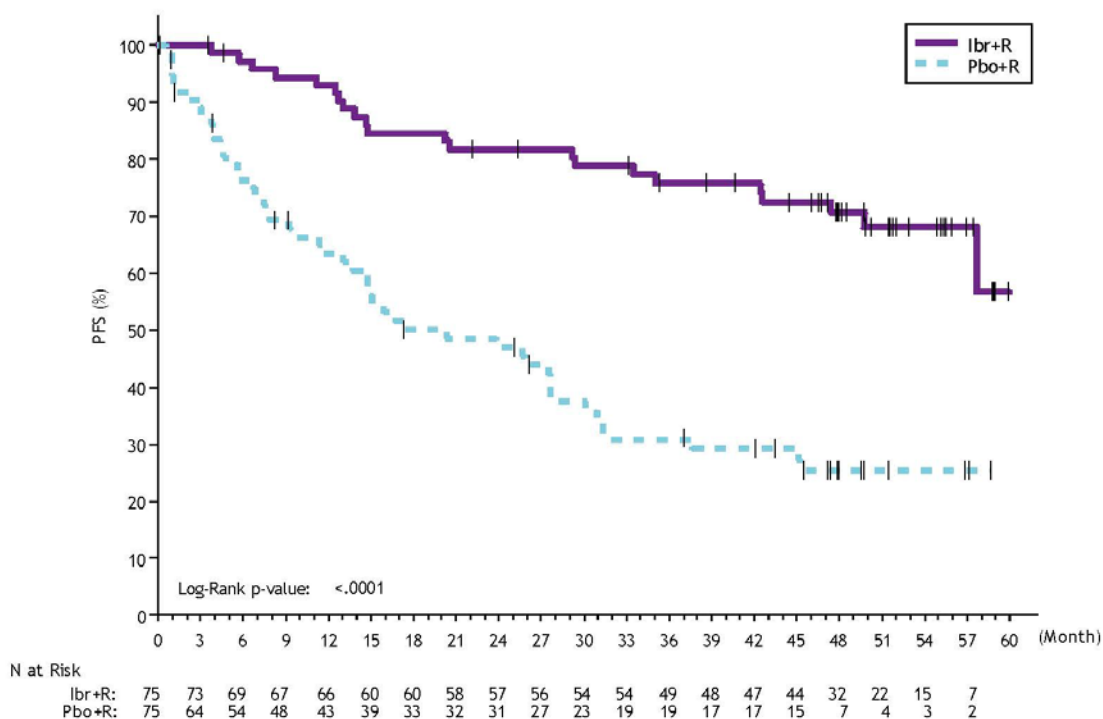
^b 4 жыл ішіндегі ҮТҚ болжамды мәндері плацебо + Р тобындағы 25.3%-бен [95% СА (15.3, 36.6)] салыстырғанда, Имбрувика + Р тобында 70.6% [95% СА (58.1, 80.0)] құрады.

^c жауап жиілігімен байланысты р-мәні <0.0001 құрады.

^d Жауап деңгейі плацебо + Р тобымен салыстырғанда, сәйкесінше Имбрувика + Р тобында бұрын емделмеген пациенттердегі 41%-ға қарсы 76% және бұрын емделген пациенттердегі 22%-ға қарсы 76% құрады

^e бастапқы мәніне байланысыз, бастапқы мәнімен салыстырғанда ≥ 2 г/дл артуы немесе егер бастапқы деңгейі ≤ 11 г/дл құраса, ≥ 0.5 г/дл жақсаруымен > 11 г/дл дейін артуы ретінде анықталады.

10 сурет: PCYC-1127-CA зерттеуіндегі PFS Каплан-Мейер қисығы (ITT-популяция) (ақырғы талдау)



PCYC-1127-CA зерттеуі бұрын ВМ-нан емделген, ритуксимабпен алдыңғы ем сәтсіз болған және тек Имбрувика препаратын қабылдаған 31 пациенттен тұратын монотерапияның жеке тобын қамтыды. Орташа жас шамасы 67 жасты құрады (ауқымы 47-ден 90 жасқа дейін).

Емдеудің басында ECOG шкаласы бойынша 81% пациенттің жалпы жағдайы 0 немесе 1, және 19% пациентте - 2 болды. Алдыңғы емдеу курстары санының орташа мәні 4 (ауқымы 1-ден 7 емшараға дейін) құрады. Жалпы қадағалау кезеңі 61 ай болған кезде,

Тәуелсіз қадағалау комитетінің (IRC) бағалауы бойынша, PCYC-1127-CA зерттеуінде монотерапия тобында байқалған жауаптың пайызы 77% құрады (0% ТЖ, 29% ӨЖІЖ, 48% ІЖ). Жауаптың орташа ұзақтығы 33 айды құрады (2.4 айдан 60.2+ айға дейін). Тәуелсіз қадағалау комитетінің (IRC) бағалауы бойынша монотерапия тобында байқалған жауаптың жалпы жиілігі 87% құрады (0% ТЖ, 29% ӨЖІЖ, 48% ІЖ, 10% ОЖ). Жалпы жауаптың орташа ұзақтығы 39 айды құрады (ауқымы 2.07 айдан 60.2+ айға дейін).

Балалар

Еуропаның Дәрілік заттар жөніндегі агенттігі МАЖЛ, СЛЛ және лимфоплазмалық лимфомасы (ЛПЛ) бар педиатриялық популяцияның барлық қосалқы топтарында Имбрувика препаратымен зерттеу нәтижелерін беру міндеттемесінен босатты (педиатрияда қолданылуы жөнінде ақпарат алу үшін 4.2 бөлімін қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Ибрутиниб ішу арқылы қабылдағаннан кейін T_{max} 1-2 сағат медианасымен тез сіңеді. Аш қарынға күйіндегі абсолютті биожетімділігі ($n = 8$) 2.9% (90% СА = 2.1-3.9) құрады және тамақпен бірге қабылдаған кезде екі еселенді. Ибрутинибтің фармакокинетикасы әртүрлі В-жасушалық қатерлі ісіктері бар пациенттерде айтарлықтай ерекшеленбейді. Ибрутинибтің әсері дозаны 840 мг дейін арттырумен артады. 560 мг дозаны қабылдағанда пациенттерде байқалған тепе-тең күйдегі АUC (орташа ± стандартты ауытқу) 953 ± 705 нг.сағ/мл құрады. Ибрутинибті аш қарынға жай-күйде қабылдау 30 минут бұрын, кейін 30 минуттан соң (ас ішкеннен кейін) немесе құрамында майы жоғары таңғы астан кейін 2 сағаттан соң қабылдау кезінде қол жеткізілетін мәндермен салыстырғанда шамамен 60% концентрацияға (AUC_{last}) әкелді.

Ибрутинибтің ерігіштігі рН тәуелді, рН жоғарылаған сайын ерігіштігі төмендей түседі. Дені сау пациенттерде 5 күн бойы күніне бір рет 40 мг дозадағы омепразолды қабылдағаннан кейін ибрутинибтің бір реттік 560 мг дозасын аш қарынға қабылдағанда, тек ибрутинибті қабылдаумен салыстырғанда, (90% СА) AUC_{0-24} , AUC_{last} және C_{max} үшін орташа геометриялық арақатынасы сәйкесінше 83% (68-102%), 92% (78-110%) және 38% (26-53%) құрады.

Таралуы

Ибрутинибтің адам плазмасы ақуыздарымен қайтымды байланысуы *in vitro* 97.3% құрады, бұл ретте концентрация диапазонында 50-ден 1000 нг/мл-ге дейін концентрацияға тәуелділік болған жоқ. Тепе-тең күйдегі болжамды таралу көлемі ($V_{d,ss}/F$) 10 000 л жуықты құрайды.

Биотрансформациясы

Ибрутиниб көбінесе CYP3A4 изоферменттері арқылы, көбінесе, ВТК қатысты тежегіштік белсенділігі ибрутинибке қарағанда шамамен 15 есе төмен болатын дигидродиольді метаболитін түзе отырып метаболизденеді. Ибрутинибтің тотығу метаболизміне CYP2D6 изоферментінің қатысымы өте аз деп шамаланады.

Сондықтан, CYP2D6 изоферментінің әртүрлі генотиптері бар пациенттерде ерекше сақтық шараларын қолдану қажет емес.

Элиминациясы

Бақыланатын клиренс (CL/F) сағатына 1000 л жуықты құрайды. Ибрутинибтің жартылай шығарылу кезеңі 4-тен 13 сағатқа дейін құрайды. Бір рет ішу арқылы қабылдағаннан кейін [^{14}C]-Ибрутиниб (радиоактивті белгісі бар) сау еріктілерде радиоактивті заттардың шамамен 90% – ы 168 сағат ішінде шығарылды, көп бөлігі (80%) нәжіспен, ал 10%-інден азы несеппен шығарылды. Өзгермеген ибрутиниб нәжістегі экскреция өнімдерінің шамамен 1%-ін құрады және несепте жоқ.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Фармакокинетикасының популяциялық талдауының нәтижелері бойынша, жас шамасы Ибрутинибтің қан арнасынан клиренсіне елеулі әсер етпейді.

Балалар

18 жасқа толмаған пациенттерде Имбрувика препаратының фармакокинетикасын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Жынысы

Фармакокинетикасының популяциялық талдауының нәтижелері ибрутинибтің қан арнасынан клиренсіне жыныстың елеулі әсерінің жоқтығын көрсетеді.

Нәсіл

Нәсілдің ибрутиниб фармакокинетикасына әсер етуі ықтималдығын бағалау үшін деректер жеткіліксіз.

Дене салмағы

Фармакокинетикасының популяциялық деректері ибрутиниб клиренсіне дене салмағының әсері елеусіз екендігін көрсетеді (ауқымы: 41-146 кг; орташа (SD): 83 (19 кг).

Бүйрек жеткіліксіздігі

Ибрутинибтің бүйректік клиренсі ең аз; метаболиттердің несеппен шығарылуы дозаның 10%-нен азын құрайды. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде осы уақытқа дейін спецификалық клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Қазіргі уақытта бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар немесе диализдегі пациенттерге қатысты деректер жоқ (4.2 бөлімін қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Ибрутиниб бауырда метаболизденеді. Бауыр функциясының бұзылуларын зерттеулер препаратты аш қарынға 140 мг дозада қабылдаған, қатерлі ісіктері жоқ пациенттерде жүргізілді. Бауыр функциясы бұзылуының әсері пациенттер арасында айтарлықтай ерекшеленді, бірақ бауыр функциясының жеңіл (N = 6, Чайл-Пью бойынша А сыныбы), ауырлығы орташа (N = 10, Чайл - Пью бойынша В сыныбы) және ауыр (N = 8, Чайл-Пью бойынша С сыныбы) бұзылулары бар пациенттерде қандағы Ибрутиниб концентрациясының (AUC_{last}) орташа алғанда сәйкесінше 2.7 -, 8.2-және 9.8 есе артуы байқалды. Ибрутинибтің бос фракциясының концентрациясы бауыр функциясының бұзылу дәрежесінің артуына қарай жоғарылады және дені сау еріктілерде 3.3% бос фракция концентрациясымен салыстырғанда, тиісінше, жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде 3.0%, 3.8% және 4.8% құрады. Бауырдың жеңіл, орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде байланыспаған Ибрутиниб ($AUC_{unbound, last}$) концентрациясының сәйкесінше 4,1 -, 9,8 - және 13 есе жоғарылауы күтіледі (4.2 бөлімін қараңыз).

Тасымалдағыш субстраттармен / тежегіштермен бірге қолдану

Ибрутиниб, OCT2 қоспағанда, Р-гликопротеиннің және басқа да негізгі тасымалдаушылардың субстраты болып табылмайды. Дигидродиолды метаболит және басқа метаболиттер Р-гликопротеин субстраттары болып табылады. Ибрутиниб *in vitro* Р-гликопротеин мен сүт безі обырының резистенттілік ақуызының (BCRP) тежегіші болып табылады (4.5 бөлімін қараңыз).

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Келесі жанама әсерлер егеуқұйрықтар мен иттерде 13 аптаға созылатын зерттеулерде байқалды. Ибрутиниб асқазан-ішек әсерін (жұмсақ нәжіс/диарея және/немесе қабыну) және бақыланбайтын жағымсыз әсері бар егеуқұйрықтар мен иттерде лимфоидты сарқылуды (NOAEL) күніне 30 мг/ кг екі түрде де тудыратыны анықталды. Орташа әсер ету негізінде (AUC) клиникалық дозада күніне 560 мг AUC қатынасы сәйкесінше еркектер мен әйелдерде NOAEL үшін 2.6 және 21 және 0.4 және 1.8 құрады. Ең аз байқалған әсер деңгейі (LOEL) (60 мг кг/Күн) итте 3.6 есе (еркектерде) және 2.3 есе (әйелдерде). Егеуқұйрықтарда ұйқы безінің ацинарлық жасушаларының орташа

атрофиясы (қолайсыз деп саналады) еркек егеуқұйрықтарда ≥ 100 мг/кг дозаларда байқалды (AUC әсерінің шектік коэффициенті 2.6 есе) және ұрғашыларында күніне 300 мг/кг дозада байқалмады (AUC әсерінің шектік коэффициенті - 21 есе). Күніне ≥ 100 мг / кг енгізілген аналық егеуқұйрықтарда трабекулярлық және кортикальді сүйектердің орташа кішіреюі байқалды (AUC әсерінің шектік коэффициенті 20.3 есе). Барлық асқазан-ішектік, лимфоидтық және сүйек бұзылулары 6-13 аптаны құрайтын қалпына келтіру кезеңінен кейін жойылды. Ұйқы безі тарапынан анықталған бұзылулар салыстырмалы жою кезеңінде ішінара қалпына келтірілді.

Ювенильді уыттылығын зерттеу жүргізілген жоқ.

Канцерогенділігі / гендік уыттылығы

Ибрутинибтің адам үшін тәулігіне 560 мг дозадағы шамамен 23-тен (ерлердегі) 37 (әйелдердегі) есеге дейінгі AUC әсерінің шектік коэффициентімен, трансгендік (Tg.rasH2) тышқандарда күніне 2000 мг/кг дейінгі пероральді дозаларын қолданып жүргізілген 6 айлық зерттеуде, ибрутиниб канцерогенділігін танытқан жоқ.

Ибрутиниб бактерияларда, сүтқоректілердің жасушаларында немесе тышқандарда тестілеу кезінде гендік уыттылық қасиеттерді иеленбеген.

Репродуктивтік уыттылығы

Жүкті егеуқұйрықтарда ибрутиниб күніне 80 мг/кг дозада имплантациядан кейін жоғары жоғалумен және висцеральды (жүрек және ірі қан тамырлары) даму ақауларымен және әсер ету қоры 560 мг тәуліктік дозада пациенттерде анықталатын AUC-ден 14 есе асатын қаңқа ауытқушылығымен астасқан. Тәулігіне ≥ 40 мг/кг дозада ибрутиниб ұрық салмағының азаюымен астасқан (пациенттер үшін 560 мг тәуліктік дозамен салыстырғанда AUC ≥ 5.6 қатынасы). Демек, ұрықта NOAEL күніне 10 мг/кг құрады (күніне 560 мг дозада ибрутинибтің AUC шамамен 1.3 есе көп) (4.6-бөлімді қараңыз).

Жүкті қояндарда ибрутиниб күніне 15 мг/кг немесе одан жоғары дозада қаңқа ақауларымен (стернум) байланысты болды, ал күніне 45 мг/кг дозадағы ибрутиниб имплантациядан кейін жоғалудың жоғарылауымен байланысты болды. Ибрутиниб қояндарда тәулігіне 15 мг/кг дозада (тәулігіне 560 мг ибрутиниб енгізген МКЛ бар пациенттерде экспозициядан шамамен 2.0 есе жоғары (AUC) және тәулігіне 420 мг Ибрутиниб дозасын алған ХЛЛ немесе МВ бар пациенттерде экспозициядан 2.8 есе жоғары) даму ақауларын туындатты. күні). Демек, ұрықта NOAEL күніне 5 мг/кг құрады (күніне 560 мг дозада ибрутинибтің AUC шамамен 0.7 есе көп) (4.6-бөлімді қараңыз).

Фертильділік

Еркек немесе ұрғашы егеуқұйрықтарда зерттелген ең жоғарғы тәулігіне 100 мг/кг (тәулігіне ЭДЧ 16 мг/кг) дозасына дейін фертильділікке немесе репродуктивтік қабілеттілікке әсер етпеген.

6 ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

микрочристалды целлюлоза

натрий кроскармеллозасы

натрий лаурилсульфаты

магний стеараты

Капсуланың

корпусы

Желатин

Титанның қостотығы (E171)

Жазуға арналған

баяуы

- этанолдағы шеллак лағы (этирификацияланған 20%)

- темірдің қара тотығы (E 172)

- н-бутил спирті

- 2-пропанол
- аммиак ерітіндісі 28 %
- пропиленгликоль (Е 1520)

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Шығарылу түрі және қаптамасы

Тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған, балалардың ашып алуынан қорғалған бұралатын полипропилен қақпақпен жабылған, фольгамен бастырылған көлемі 160 немесе 200 мл құтыға 90 немесе 120 капсуладан салынған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Бүкіл дәрілік препараттың пайдаланылмай қалғанын және қалдықтарын белгіленген тәртіппен жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7 ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ

Ресей Федерациясы, 121614, Мәскеу қ., Крылатская к-сі, 17/2

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберіңіз:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы Филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8 ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№021240

9 АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Алғашқы тіркелген күні: 20 наурыз 2015ж.

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 20 ақпан 2020ж.

10 МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады

