

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показаниям «применение в комбинации с венетоклаксом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию» и «применение в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с МЛЛ, ранее не получавших терапию, которым не показана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Калквенс, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: акалабрутиниб.

Каждая капсула содержит 100 мг акалабрутиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые капсулы размером № 1, состоящие из непрозрачной крышечки синего цвета и непрозрачного корпуса желтого цвета с надписью «АСА 100mg», нанесенной черными чернилами.

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

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ)

- Препарат Калквенс показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, получивших не менее одной линии терапии.
- Препарат Калквенс показан к применению в качестве монотерапии или в комбинации с обинутузумабом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию.
- Препарат Калквенс показан к применению в комбинации с венетоклаксом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию.

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

- Препарат Калквенс показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с МКЛ, получивших не менее одной линии терапии.
- Препарат Калквенс показан к применению в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с МКЛ, ранее не получавших терапию, которым не показана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Калквенс следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Режим дозирования

ХЛЛ / МЛЛ

Рекомендуемая доза препарата Калквенс — 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом или венетоклаксом. Информация о режиме дозирования каждого лекарственного препарата, применяемого в комбинации, приведена в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) / инструкции по применению данных препаратов.

МКЛ

Рекомендуемая доза препарата Калквенс — 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом. Информация о режиме дозирования каждого лекарственного препарата, применяемого в комбинации, приведена в ОХЛП / инструкции по применению данных препаратов.

Интервал между приемом доз препарата Калквенс должен составлять примерно 12 часов.

Продолжительность терапии

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Калквенс в качестве монотерапии или в

комбинации с обинутузумабом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Калквенс в комбинации с венетоклаксом до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или завершения 14 циклов терапии (каждый цикл длится 28 дней).

Пропуск приема дозы препарата

Если пациент пропустил прием препарата Калквенс более чем на 3 часа, следующую дозу препарата следует принять в следующее обычное запланированное время. Не следует принимать дополнительную капсулу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Коррекция дозы

Нежелательные реакции

Рекомендации по коррекции дозы препарата Калквенс при нежелательных реакциях 3 степени тяжести и выше у пациентов, получающих монотерапию препаратом Калквенс или терапию препаратом Калквенс в комбинации с обинутузумабом, или терапию препаратом Калквенс в комбинации с венетоклаксом, приведены в Таблице 1.

Следует приостановить терапию препаратом Калквенс для установления контроля над негематологическими нежелательными реакциями 3 степени тяжести и выше, тромбоцитопенией 3 степени тяжести со значимым кровотечением, тромбоцитопенией 4 степени тяжести или нейтропенией 4 степени тяжести длительностью более 7 дней. После уменьшения тяжести нежелательной реакции до 1 степени или после полного ее разрешения возобновляют терапию, следуя рекомендациям в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях¹

Возникновение нежелательной реакции	Изменение дозы
	Начальная доза – 100 мг 2 раза в сутки
1-ый и 2-ой раз	Возобновить терапию в дозе 100 мг 2 раза в сутки
3-ий раз	Возобновить терапию в дозе 100 мг в сутки
4-ый раз	Прекратить терапию препаратом Калквенс

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСЭ), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версии 4.03.

Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях у пациентов, получающих препарат Калквенс в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Рекомендация по коррекции дозы при нежелательных реакциях¹ у пациентов, получающих препарат Калквенс в комбинации с бендамустином и ритуксимабом.

Нежелательная реакция	Коррекция дозы бендамустина ²	Коррекция дозы препарата Калквенс
Нейтропения	При нейтропении 3 или 4 степени тяжести следует приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует прекратить прием бендамустина.	При нейтропении 4 степени длительностью более 7 дней следует приостановить терапию препаратом Калквенс. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или в сниженной дозе – 100 мг один раз в сутки (2-й и 3-й случаи развития нежелательной реакции). При 4-м случае развития нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс.
Тромбоцитопения	При тромбоцитопении 3 или 4 степени тяжести следует приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует	При развитии тромбоцитопении 3 степени тяжести со значительным кровотечением или 4 степени тяжести, следует приостановить терапию препаратом Калквенс. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или в сниженной дозе 100 мг один

Нежелательная реакция	Коррекция бендамустина ²	Коррекция Калквенс
	прекратить прием бендамустина.	раз в сутки (2-й случай развития нежелательной реакции). При 3-м случае развития нежелательной реакции без значимого кровотечения следует возобновить прием препарата Калквенс в сниженной дозе (100 мг один раз в сутки). При 3-м случае нежелательной реакции со значимым кровотечением или 4-м случае развития нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс.
Другая гематологическая токсичность 4 степени тяжести³ или неконтролируемая токсичность 3 степени тяжести	Приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует прекратить прием бендамустина.	Приостановить терапию препаратом Калквенс. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или с уменьшенной частотой – 100 мг один раз в сутки (2-й и 3-й случай развития нежелательной реакции). При 4-м случае нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс.
Негематологическая токсичность 3 степени тяжести и выше	Приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до 1 степени тяжести или	Приостановить терапию препаратом Калквенс. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного

Нежелательная реакция	Коррекция бендамустина ²	Коррекция дозы препарата
	исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м ² . Если требуется дополнительное снижение дозы, следует прекратить прием бендамустина.	Калквенс уровня, прием препарата Калквенс может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или с уменьшенной частотой – 100 мг один раз в сутки (2-й случай развития нежелательной реакции). При 3-м случае развития нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс.

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версии 4.03.

² Информация о любых проявлениях токсичности, не перечисленных в этой таблице, приведена в действующей ОХЛП / инструкции по применению бендамустина.

³ Лимфопения 4 степени тяжести является ожидаемым исходом при применении бендамустина и ритуксимаба. Коррекция дозы в связи с лимфопенией может потребоваться только в случае клинической значимости, например, при сопутствующих рецидивирующих инфекциях.

Дополнительная информация по купированию токсического действия лекарственного препарата, применяемого в комбинации с препаратом Калквенс, приведена в ОХЛП / инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата.

Таблица 3. Применение с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома CYP3A и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока

	Сопутствующая терапия	Рекомендации по применению препарата Калквенс
Ингибиторы CYP3A	Мощный ингибитор CYP3A	Рассмотреть альтернативные методы терапии или вести тщательное наблюдение за пациентом с целью мониторингирования развития нежелательных реакций.

Индукторы CYP3A	Мощный индуктор CYP3A	Рассмотреть альтернативные методы терапии. Если применение мощного индуктора CYP3A необходимо, рекомендуется увеличить дозу препарата Калквенс до 200 мг 2 раза в сутки.
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока	Ингибиторы протонного насоса	Следует избегать совместного применения.
	Антагонисты H ₂ -рецепторов гистамина	Следует принимать препарат Калквенс за 2 ч до применения антагониста H ₂ -рецепторов гистамина.
	Антациды	Принимать препараты с интервалом не менее 2 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м² согласно Уравнению модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD)). Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pСКФ менее 29 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести коррекция дозы не требуется (класс А или В по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина 1,5–3 × ВГН (верхняя граница нормы) при любой активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)). Применение препарата Калквенс у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина > 3 × ВГН при любой активности АСТ) не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями

Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не включались в клинические исследования препарата Калквенс.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Калквенс у детей и подростков в

возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Капсулы препарата Калквенс следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Капсулу не следует разжевывать, растворять или открывать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к акалабрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Геморрагические явления

Серьезные геморрагические явления, включая фатальные, были отмечены у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Массивные кровотечения (кровотечения 3 степени тяжести и выше, серьезные кровотечения или кровотечения с вовлечением центральной нервной системы) зарегистрированы у 5,5 % пациентов, при этом у 0,1 % пациентов отмечены фатальные кровотечения. В целом, геморрагические явления, включая кровоподтеки и петехии, отмечались у 46,1 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Механизм развития кровотечений до конца не изучен.

У пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты или тромболитики, риск кровотечений может быть повышен. В связи с этим пациент, получающий антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты или тромболитики, должен находиться под медицинским наблюдением для выявления признаков кровотечения. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска временного прекращения приема препарата Калквенс как минимум в течение 3 дней до и после хирургического вмешательства.

Инфекции

Серьезные инфекции (бактериальные, вирусные или грибковые), включая явления с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Инфекции 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 26,4 % данных пациентов. Наиболее частой инфекцией 3 степени тяжести и выше была пневмония. Зарегистрированы случаи инфекций, вызванных реактивацией вируса гепатита В, аспергиллезом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

У пациентов с повышенным риском оппортунистических инфекций следует рассмотреть возможность профилактики. Следует тщательно следить за появлением признаков и симптомов инфекции и проводить необходимую терапию в соответствии с принятой практикой.

Цитопения

Цитопения 3 степени тяжести и выше, развившаяся на фоне терапии, включая нейтропению (17,5 %), анемию (9,5 %) и тромбоцитопению (6,2 %), возникала у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию препаратом Калквенс.

Следует осуществлять мониторинг параметров общего анализа крови в соответствии с установленными процедурами.

Второе первичное злокачественное новообразование

Случаи второго первичного злокачественного новообразования, включая случаи рака помимо рака кожи, были отмечены у 17,6 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Наиболее частым вторым первичным злокачественным заболеванием был рак кожи, который был выявлен у 9,9 % пациентов. Следует проводить наблюдение за пациентами с целью выявления развития рака кожи.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция/трепетание предсердий любой степени тяжести было отмечено у 7,4 % пациентов, а 3 степени тяжести и выше — у 2,3 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс (n=1478). Следует проводить наблюдение за пациентами для выявления симптомов фибрилляции/трепетания предсердий (например, сердцебиение, головокружение, обморок, боль в грудной клетке, одышка), и при необходимости проводить электрокардиографию.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Действующие вещества, способные повысить концентрацию акалабрутиниба в плазме

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A (200 мг итраконазола один раз в сутки в течение 5 дней) здоровыми добровольцами (n=17) максимальная концентрация акалабрутиниба в плазме (C_{max}) увеличивалась в 3,7 раз, а площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) – в 5,1 раз.

При использовании физиологически обоснованной фармакокинетической модели (PBPK),

учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСП-5862, со слабыми, умеренными и мощными ингибиторами изофермента цитохрома СYP3A, существенного изменения суммарной AUC активных компонентов отмечено не было.

Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными ингибиторами СYP3A. Пациенты, принимающие мощные ингибиторы СYP3A (например, кетоконазол, кониваптан, кларитромицин, индинавир, итраконазол, ритонавир, теллапревир, позаконазол, вориконазол) совместно с препаратом Калквенс, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных нежелательных реакций.

Действующие вещества, способные снизить концентрацию акалабрутиниба в плазме
Индукторы изофермента цитохрома СYP3A

При совместном применении с мощным индуктором изофермента цитохрома СYP3A (600 мг рифампина один раз в сутки в течение 9 дней) здоровыми добровольцами (n=24) $C_{\max}$ акалабрутиниба снизилась на 68 %, а AUC — на 77 %.

При использовании РВРК модели с мощными индукторами изофермента цитохрома СYP3A, учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСП-5862, суммарная AUC активных компонентов снизилась на 21–51 %. В случае моделирования с умеренным индуктором СYP3A (эфавиренз) суммарная AUC активных компонентов снизилась на 25 %. Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными индукторами СYP3A (таких как фенитоин, рифампин, карбамазепин). Следует избегать совместного применения препаратов зверобоя продырявленного, которые могут непредсказуемо снижать концентрацию акалабрутиниба в плазме. Если применение мощного индуктора СYP3A необходимо, рекомендуется увеличение дозы препарата Калквенс до 200 мг 2 раза в сутки.

Препараты, снижающие кислотность желудочного сока

Растворимость акалабрутиниба уменьшается с увеличением pH. Совместное применение акалабрутиниба с антацидом (1 г кальция карбоната) уменьшило AUC на 53 % у здоровых добровольцев. Совместное применение с ингибитором протонного насоса (40 мг омепразола в течение 5 дней) уменьшило AUC акалабрутиниба на 43 %.

При необходимости терапии препаратами, снижающими секрецию соляной кислоты в желудке, следует рассмотреть терапию антацидом (например, кальция карбонатом) или антагонистом H_2 -рецепторов гистамина (например, ранитидином или фамотидином). В случае совместного применения препарата Калквенс и антацидов интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 2 ч. Следует принимать препарат Калквенс за 2 ч

до применения антагониста H_2 -рецепторов гистамина при их совместном применении.

Вследствие продолжительности эффекта ингибиторов протонного насоса их раздельное применение с препаратом Калквенс может не предотвратить лекарственного взаимодействия этих препаратов.

Действующие вещества, на концентрацию которых в плазме может повлиять препарат Калквенс

Субстраты изофермента цитохрома CYP3A

На основании данных *in vitro* и при использовании РВРК, взаимодействия с субстратами CYP при клинически значимых концентрациях не ожидается (см. раздел 5.2).

Влияние акалабрутиниба и его активного метаболита, АСР-5862, на систему транспортных белков лекарственных препаратов

При сопутствующем применении субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (например, метотрексата) акалабрутиниб может увеличить их экспозицию посредством ингибирования данного белка в кишечнике (см. раздел 5.2).

АСР-5862 может увеличивать экспозицию субстратов MATE1 (например, метформина) при их совместном назначении за счет ингибирования MATE1 (см. раздел 5.2).

Влияние пищи на акалабрутиниб

У здоровых добровольцев прием однократной дозы 75 мг акалабрутиниба с пищей с высоким содержанием жиров и калорий (приблизительно 918 ккал, 59 г углеводов, 59 г жира и 39 г белка) не повлиял на среднее значение AUC по сравнению с приемом препарата натощак. При этом C_{max} уменьшилась на 73 %, а время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличилось на 1–2 часа.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Калквенс не следует применять во время беременности, женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Калквенс. Исходя из результатов исследований на животных, при приеме акалабрутиниба во время беременности возможен риск для плода. Имеющихся клинических данных о применении препарата Калквенс у беременных женщин недостаточно, чтобы говорить о риске крупных врожденных дефектов и выкидышей в связи с терапией препаратом. Наблюдалось замедление темпа роста плода при введении акалабрутиниба беременным кроликам в дозах, обеспечивающих в 4 раза более высокую экспозицию (AUC) по сравнению с таковой при применении препарата в рекомендованной дозе у человека. Дистоция была отмечена в исследовании на крысах с введением препарата

на протяжении беременности начиная с момента имплантации, родов и лактации в дозах, обеспечивающих в > 2,3 раза более высокую экспозицию по сравнению с таковой при применении препарата в рекомендованной дозе у человека.

Грудное вскармливание

Нет данных о том, что акалабрутиниб выделяется с грудным молоком. Нет данных о влиянии акалабрутиниба на младенцев, получающих грудное вскармливание, или на выработку грудного молока. Акалабрутиниб и его активный метаболит присутствовали в молоке лактирующих крыс. Риск для ребенка, получающего грудное вскармливание, не исключается. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание в период приема препарата Калквенс и в течение 2 суток после приема последней дозы препарата.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Калквенс на фертильность у людей. В ходе доклинических исследований акалабрутиниба не было обнаружено нежелательного влияния препарата на показатели фертильности у самцов и самок крыс.

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

Препарат Калквенс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако во время терапии акалабрутинибом могут возникать утомляемость и головокружение, и при наличии этих симптомов пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Монотерапия препаратом Калквенс

Общий профиль безопасности акалабрутиниба основан на объединенных данных 1478 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию акалабрутинибом. Медиана продолжительности монотерапии акалабрутинибом в объединенном анализе данных составила 38,2 месяца.

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями ($\geq 20\%$) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов при монотерапии акалабрутинибом, были инфекция, диарея, головная боль, боль в мышцах и костях, кровоподтеки, артралгия, утомляемость, тошнота, лейкопения, сыпь.

Наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были инфекция, лейкопения, нейтропения, анемия, второе первичное злокачественное новообразование, тромбоцитопения, второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи.

Из-за развития нежелательных явлений у 5,9 % пациентов доза препарата была снижена, у 14,6 % пациентов терапия была прекращена. Медиана интенсивности дозы составила 98,2 %.

Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом, приведены в Таблице 4.

Препарат Калквенс в комбинации с обинутумабом

Общий профиль безопасности акалабрутиниба в комбинации с обинутумабом соответствует известному профилю безопасности монотерапии акалабрутинибом и обинутумабом.

Препарат Калквенс в комбинации с бендамустином и ритуксимабом

Общий профиль безопасности акалабрутиниба в комбинации с бендамустином и ритуксимабом основан на объединенных данных 297 пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом. Медиана продолжительности экспозиции препарата Калквенс у пациентов, получавших препарат Калквенс в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, составила 28,6 месяцев.

У пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными лекарственными реакциями различной степени тяжести были инфекция, лейкопения, нейтропения, тошнота, сыпь, диарея, боль в мышцах и костях, головная боль, утомляемость, рвота, запор, анемия, тромбоцитопения.

Наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были лейкопения, нейтропения, инфекция, сыпь, тромбоцитопения, анемия, второе первичное злокачественное новообразование, второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи.

Снижение дозы препарата из-за нежелательных явлений было отмечено у 10,1 % пациентов. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений было отмечено у 42,8 % пациентов. Медиана интенсивности дозы составляла 96,3 %.

Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином или ритуксимабом, приведены в Таблице 6.

Препарат Калквенс в комбинации с венетоклаксом

Общий профиль безопасности акалабрутиниба в комбинации с венетоклаксом основан на объединенных данных 291 пациента, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом. Медиана продолжительности экспозиции препарата Калквенс у пациентов, получавших препарат Калквенс в комбинации с венетоклаксом, составляла 12,9 месяцев. У пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными лекарственными реакциями различной степени тяжести были инфекция, лейкопения, нейтропения, головная боль, диарея, боль в мышцах и костях, кровоподтеки.

У пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом, наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были лейкопения и нейтропения.

Снижение дозы акалабрутиниба из-за нежелательных явлений было отмечено у 5,8 % пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений было отмечено у 7,6 % пациентов. Медиана интенсивности дозы составила 99,5 %.

Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом, приведены в Таблице 8.

Табличное резюме нежелательных реакций

В нижеприведенных таблицах представлены нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Калквенс в качестве монотерапии или комбинированную терапию для лечения онкогематологических заболеваний.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам. Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Частота возникновения побочных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции¹ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при монотерапии акалабрутинибом (n=1478)

Системно-органный класс	Термин	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Инфекции и	Инфекция ²	Очень часто	26,3

Системно-органный класс	Термин	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
инвазии		(74,3)	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Второе первичное злокачественное новообразование ²	Очень часто (17,6)	6,7
	Второе первичное злокачественное новообразование (кроме немеланомного рака кожи) ²	Часто (9,7)	5,5
	Немеланомный рак кожи ²	Часто (9,9)	1,4
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения ²	Очень часто (20,8)	18,2
	Нейтропения ²	Очень часто (19,4)	17,5
	Анемия ²	Очень часто (17,1)	9,5
	Тромбоцитопения ²	Очень часто (11,5)	6,2
Нарушения метаболизма и питания	Синдром лизиса опухоли ³	Нечасто (0,5)	0,4
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто (36,5)	1,2
	Головокружение	Очень часто (13,9)	0,1
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция/трепетание предсердий ²	Часто (7,4)	2,3
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение/гематома ²	Очень часто (16,3)	3,2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Носовое кровотечение	Часто (8,0)	0,3

Системно-органный класс	Термин	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
грудной клетки и средостения			
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто (36,7)	2,6
	Тошнота	Очень часто (21,8)	0,8
	Запор	Очень часто (15,2)	0,1
	Боль в животе ²	Очень часто (14,5)	1,2
	Рвота	Очень часто (14,0)	0,7
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки ²	Очень часто (30,9)	0
	Сыпь ²	Очень часто (20,3)	0,9
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто (24,0)	0,9
	Боль в мышцах и костях ²	Очень часто (31,9)	1,8
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто (23,6)	2
	Астения	Часто (7,0)	0,9

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

³ Один случай синдрома лизиса опухоли был отмечен в группе акалабрутиниба в исследовании ASCEND.

Таблица 5. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие при монотерапии акалабрутинибом (n=1478)

Системно-органный класс	Термин	Все степени тяжести (%)	Степени тяжести $\geq 3^1$ (%)
Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по СТСАЕ)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (43,9)	24,0
	Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (47,4)	10,8
	Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (36,9)	9,5

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (БР) в исследовании ЕСНО (n=594)

Системно-органный класс	Термин	Калквенс + БР (n = 297)		Плацебо + БР (n = 297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Инфекции и инвазии	Инфекция ²	Очень часто (78,1)	40,4	Очень часто (71,0)	34,0
Доброкачественные, злокачественные и	Второе первичное злокачественное новообразование ²	Очень часто (17,8)	7,4	Очень часто (14,5)	7,4

Системно-органный класс	Термин	Калквенс + БР		Плацебо + БР	
		(n = 297)		(n = 297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
неуточненные новообразования	Второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи ²	Часто (9,8)	5,4	Очень часто (10,8)	6,7
	Немеланомный рак кожи ²	Очень часто (11,1)	2,0	Часто (7,1)	2,0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения ²	Очень часто (58,9)	53,2	Очень часто (61,3)	54,5
	Нейтропения ²	Очень часто (54,9)	50,2	Очень часто (55,9)	46,5
	Анемия ²	Очень часто (24,2)	9,4	Очень часто (20,9)	10,1
	Тромбоцитопения ²	Очень часто (22,9)	9,8	Очень часто (20,5)	8,1
Нарушения метаболизма и питания	Синдром лизиса опухоли	Часто (1,3)	1,3	Часто (2,0)	2,0
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто (30,3)	1,3	Очень часто (14,1)	0,7
	Головокружение	Очень часто (14,5)	0,7	Очень часто (15,2)	0,3
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция/трепетание предсердий ²	Часто (6,7)	4,0	Часто (4,4)	1,7
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение/гематома ²	Очень часто (15,5)	1,0	Часто (7,7)	2,4

Системно-органный класс	Термин	Калквенс + БР		Плацебо + БР	
		(n = 297)		(n = 297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Часто (2,7)	0	Часто (1,3)	0
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Очень часто (42,8)	1,3	Очень часто (37,7)	1,3
	Диарея	Очень часто (37,4)	3,0	Очень часто (27,9)	2,4
	Рвота	Очень часто (25,6)	0,7	Очень часто (13,8)	1,0
	Запор	Очень часто (24,6)	1,0	Очень часто (25,3)	0,3
	Боль в животе ²	Очень часто (12,1)	2,0	Очень часто (12,5)	1,0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки ²	Очень часто (14,1)	0,3	Часто (7,7)	0
	Сыпь ²	Очень часто (39,1)	9,8	Очень часто (25,9)	2,4
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто (17,5)	0,7	Очень часто (16,5)	1,0
	Боль в мышцах и костях ²	Очень часто (34,3)	3,7	Очень часто (24,6)	1,3

Системно-органный класс	Термин	Калквенс + БР		Плацебо + БР	
		(n = 297)		(n = 297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто (29,3)	2,7	Очень часто (24,2)	3,7
	Астения	Очень часто (10,4)	1,0	Часто (9,8)	0,7
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто (9,1)	4,4	Часто (5,4)	0,3
	Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто (8,1)	3,0	Часто (5,1)	0,3

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАР), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

Таблица 7. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (БР) в исследовании ЕСНО

Системно-органный класс	Термин	Калквенс + БР (n=297)		Плацебо + БР (n=297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)

Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по СТСАЕ)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (76,8)	56,6	Очень часто (77,1)	50,2
	Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (79,5)	10,8	Очень часто (65,0)	11,4
	Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (69,4)	17,8	Очень часто (59,9)	16,2

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

Таблица 8. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом в исследовании AMPLIFY (n=550)

Системно-органный класс и термины	Калквенс + венетоклакс (n=291)		По выбору исследователя: флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб (n=259)	
	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Инфекции и инвазии				
Инфекция ²	Очень часто (50,9)	12,4	Очень часто (31,7)	10,0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования				
Второе первичное злокачественное новообразование ²	Часто (5,2)	1,7	Нечасто (0,8)	0
Второе первичное злокачественное	Часто (2,7)	1,7	Нечасто (0,4)	0

новообразование, кроме немеланомного рака кожи ²				
Немеланомный рак кожи ²	Часто (3,1)	0	Нечасто (0,4)	0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Лейкопения ²	Очень часто (37,5)	32,6	Очень часто (54,1)	46,3
Нейтропения ²	Очень часто (37,1)	32,3	Очень часто (51,0)	43,2
Анемия ²	Часто (6,9)	3,8	Часто (9,7)	6,6
Тромбоцитопения ²	Часто (5,8)	2,1	Очень часто (15,1)	10,8
Нарушения метаболизма и питания				
Синдром лизиса опухоли	Нечасто (0,3)	0,3	Часто (3,1)	3,1
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль	Очень часто (35,1)	1,4	Часто (7,7)	0,4
Головокружение	Часто (5,5)	0	Часто (3,1)	0
Нарушения со стороны сердца				
Фибрилляция/трепетание предсердий ²	Нечасто (0,7)	0,3	Нечасто (0,8)	0,8
Нарушения со стороны сосудов				
Кровотечение/ гематома ²	Часто (8,9)	0,7	Часто (1,5)	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение	Часто (1,7)	0	Нечасто (0,8)	0
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	Очень часто (32,6)	1,7	Очень часто (10,8)	0,4
Тошнота	Очень часто (14,8)	0	Очень часто (35,9)	0
Запор	Часто (6,5)	0,3	Очень часто (12,0)	0,4

Боль в животе ²	Часто (7,9)	1,0	Часто (4,2)	0,8
Рвота	Часто (5,5)	0	Очень часто (12,0)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кровоподтеки ²	Очень часто (20,6)	0	Часто (1,5)	0
Сыпь ²	Очень часто (12,0)	0,3	Очень часто (12,7)	0,8
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Артралгия	Очень часто (12,7)	1,0	Часто (3,5)	0
Боль в мышцах и костях ²	Очень часто (24,1)	0,7	Очень часто (13,1)	0,8
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Утомляемость	Очень часто (14,8)	0,3	Очень часто (13,5)	0,8
Астения	Часто (4,1)	0	Часто (3,9)	0,8

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

Таблица 9. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом в исследовании AMPLIFY (n=550)

Системно-органный класс и термины	Калквенс + венетоклакс (n=291)		По выбору исследователя: флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб (n=259)	
	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)

Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по СТСАЕ)				
Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (78,0)	38,1	Очень часто (79,2)	50,2
Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (34,7)	6,5	Очень часто (54,8)	8,1
Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (42,6)	5,2	Очень часто (58,3)	14,3

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03

Особые группы пациентов

Пожилрой возраст

Из 1478 пациентов, получавших в клинических исследованиях препарат Калквенс в качестве монотерапии, 42 % были в возрасте старше 65 лет и до 75 лет, 20,6 % — в возрасте 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий эффективности и безопасности по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы передозировки препарата Калквенс не установлены, специфическое лечение отсутствует. В случае передозировки препарата пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных признаков и симптомов нежелательных реакций и при необходимости получать симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК)

Код АТХ: L01EL02.

Механизм действия

Акалабрутиниб — это селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ). ТКБ является сигнальной молекулой пути антиген-распознающего В-клеточного рецептора и рецептора цитокинов. В В-лимфоцитах передача сигналов

посредством ТКБ способствует выживанию и пролиферации В-лимфоцитов и необходима для клеточной адгезии, миграции и хемотаксиса.

Акалабрутиниб и его активный метаболит, АСР-5862, формируют ковалентную связь с цистеиновым остатком в активном центре ТКБ, что ведет к необратимой инактивации ТКБ ($IK_{50} \leq 5$ нМ) с минимальными побочными взаимодействиями. Единственными дополнительными взаимодействиями при клинически значимых концентрациях акалабрутиниба и АСР-5862, выявленными в результате скрининга 380 немутантных киназ млекопитающих, были взаимодействия с киназами BMX и ERBB4, при этом сила взаимодействия с этими киназами была в 3–4 раза меньше, чем с ТКБ.

В доклинических исследованиях акалабрутиниб ингибировал опосредованную ТКБ активацию нисходящих сигнальных белков CD86 и CD69, пролиферацию и выживание злокачественных В-лимфоцитов и проявлял минимальную активность в отношении других иммунных клеток (Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток)).

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, при терапии в дозе 100 мг дважды в сутки, медиана устойчивого связывания ТКБ ≥ 95 % в периферической крови сохранялась более 12 часов, что приводило к инактивации ТКБ на протяжении рекомендуемого интервала между приемом доз препарата.

Кардиоэлектрофизиология

В исследовании, проведенном для оценки влияния препарата на интервал QT, применение препарата Калквенс в дозе, в 4 раза превышающей максимальную рекомендованную дозу, не приводило к клинически значимому удлинению интервала QT/QTc (т.е. длительность интервала не превышала 10 мс).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика акалабрутиниба и его активного метаболита АСР-5862 была изучена в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. В диапазоне доз от 75 до 250 мг фармакокинетические показатели дозозависимы, а фармакокинетические показатели акалабрутиниба и АСР-5862 практически линейны. По данным популяционного моделирования фармакокинетики, фармакокинетические показатели акалабрутиниба и АСР-5862 у пациентов с различными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями существенно не различаются. У пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (в том числе, МЛЛ и ХЛЛ) геометрическое среднее суточной площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени

(AUC_{24h}) для акалабрутиниба и АСР-5862 составило 1893 нг × ч/мл и 4091 нг × ч/мл, а C_{max} — 466 нг/мл и 420 нг/мл, соответственно, при приеме препарата в рекомендуемой дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации акалабрутиниба и АСР-5862 в плазме (T_{max}) составила 0,75 ч и 1 ч, соответственно. Абсолютная биодоступность препарата Калквенс составила 25 %.

Распределение

Обратимое связывание с белками плазмы человека составило 97,5 % для акалабрутиниба и 98,6 % для АСР-5862. Среднее соотношение концентраций в крови и плазме *in vitro* составило 0,8 для акалабрутиниба и 0,7 для АСР-5862. Средний объем распределения акалабрутиниба в равновесном состоянии (V_{ss}) — приблизительно 34 л.

Биотрансформация

In vitro акалабрутиниб преимущественно подвергается метаболизму с участием изоферментов цитохрома CYP3A и в меньшей степени – посредством конъюгации с глутатионом и гидролиза амида.

АСР-5862 является основным метаболитом в плазме крови, среднее геометрическое значение AUC которого приблизительно в 2–3 раза выше, чем акалабрутиниба. АСР-5862 приблизительно на 50 % менее эффективно ингибирует ТКБ, чем акалабрутиниб.

В условиях *in vitro* акалабрутиниб является слабым ингибитором изоферментов цитохрома CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2C9, но не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 и UGT2B7. АСР-5862 является слабым ингибитором изоферментов цитохрома CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, но не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 и UGT2B7 в условиях *in vitro*. Акалабрутиниб является слабым индуктором мРНК изоферментов цитохрома CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4; АСР-5862 является слабым индуктором изоферментов цитохрома CYP3A4.

Взаимодействие с транспортными белками

В условиях *in vitro* акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-5862 являются субстратами гликопротеина Р (Р-gr) и BCRP. Акалабрутиниб не является субстратом транспортных белков почечного захвата OAT1, OAT3 и OCT2, или транспортных белков печеночного захвата OATP1B1 и OATP1B3 в условиях *in vitro*. АСР-5862 не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Акалабрутиниб и АСР-5862 не ингибируют Р-gr, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2-K при клинически значимых концентрациях.

Акалабрутиниб может ингибировать BCRP в кишечнике и увеличивать экспозицию его субстратов при совместном применении, при этом АСР-5862 может ингибировать МАТЕ1 при клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.5.). Акалабрутиниб не ингибирует МАТЕ1, а АСР-5862 не ингибирует BCRP при клинически значимых концентрациях.

Элиминация

При однократном приеме внутрь 100 мг акалабрутиниба, медиана периода полувыведения ($t_{1/2}$) для акалабрутиниба составила 0,9 (от 0,6 до 2,8) ч, для АСР-5862 — 6,9 (от 2,7 до 9,1) ч. Средний установленный клиренс акалабрутиниба и АСР-5862 (CL/F) составил 70 л/ч и 13 л/ч, соответственно; по данным популяционного фармакокинетического анализа, у здоровых добровольцев и пациентов отмечались одинаковые фармакокинетические параметры.

При однократном приеме здоровыми добровольцами 100 мг акалабрутиниба, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C , 84 % принятой дозы выводилось через кишечник, 12 % — через почки, и менее 2 % выводилось в неизмененном виде через кишечник и через почки.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст, пол, расовая принадлежность (европеоидная раса, афроамериканцы) и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику акалабрутиниба и его активного метаболита АСР-5862.

Пациенты с нарушением функции почек

По данным популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено существенных различий фармакокинетических показателей при сравнении 433 пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (рСКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD), 110 пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м²) и 204 пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ не менее 90 мл/мин/1,73 м²). Фармакокинетика акалабрутиниба не изучалась у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ менее 29 мл/мин/1,73 м²), а также с нарушением функции почек, требующим проведения диализа. В клинические исследования не включались пациенты с концентрацией креатинина, более чем в 2,5 раза превышающей ВГН (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Акалабрутиниб подвергается метаболизму в печени. В исследовании, посвященном изучению фармакокинетики акалабрутиниба при нарушении функции печени, у пациентов

с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=6, класс А по Чайлд-Пью), средней степени тяжести (n=6, класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (n=8, класс С по Чайлд-Пью) было отмечено увеличение AUC в 1,9, 1,5 и 5,3 раза соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=6). По данным популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено значимых клинически значимых различий у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=79) или средней степени тяжести (n=6) (концентрация билирубина $1,5-3 \times \text{ВГН}$ при любой активности АСТ) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=651) (концентрация общего билирубина и активность АСТ в пределах ВГН).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная

Крахмал прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А

Магния стеарат

Твердая желатиновая оболочка капсулы

Желатин

Краситель железа оксид желтый

Индигодин – FD&C Blue 2

Титана диоксид

Чернила для нанесения надписи на оболочку капсулы

Шеллак глазулевидный – 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле

Краситель железа оксид черный

Пропиленгликоль

Аммиак водный 28 %

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 капсул в алюминиевом блистере. 10 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта:

в Российской Федерации Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь

Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002855)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 июля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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