

## 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.

### 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) у взрослых пациентов.
- Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

#### 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

*Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ): 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с*

обинутузумабом. Информация о дозировании обинутузумаба приведена в Инструкции по применению (листке-вкладыше) этого препарата.

*Мантйноклеточная лимфома (МКЛ):* 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки.

Интервал между приемом доз должен составлять примерно 12 часов.

Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

*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 приведены в Таблице 1.

Следует временно приостановить терапию препаратом Калквенс для устранения негематологических нежелательных реакций 3 степени тяжести и выше, тромбоцитопении 3 степени тяжести со значимым кровотечением, тромбоцитопении 4 степени тяжести или нейтропении 4 степени тяжести длительностью более 7 дней. После разрешения нежелательной реакции до 1 степени тяжести или до исходного уровня следует возобновить терапию, следуя рекомендациям в Таблице 1.

**Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> Классификация нежелательных реакций согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)).

**Таблица 2. Применение с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома CYP3A и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока**

	<b>Сопутствующая терапия</b>	<b>Рекомендации по применению препарата Калквенс</b>
<b>Ингибиторы</b>	Мощный ингибитор	Рассмотреть альтернативные методы терапии

<b>СУРЗА</b>	СУРЗА	или вести тщательное наблюдение за пациентом с целью мониторингования развития нежелательных реакций
<b>Индукторы СУРЗА</b>	Мощный индуктор СУРЗА	Рассмотреть альтернативные методы терапии. Если применение мощного индуктора СУРЗА необходимо, рекомендуется увеличить дозу препарата Калквенс до 200 мг 2 раза в сутки
<b>Препараты, снижающие кислотность желудочного сока</b>	Ингибиторы протонного насоса	Следует избегать совместного применения
	Антагонисты H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина	Следует принимать препарат Калквенс за 2 ч до применения антагониста H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина
	Антациды	Принимать препараты с интервалом не менее 2-х ч

### Особые группы пациентов

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

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

#### *Нарушение функции почек*

Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> согласно Уравнению модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD)). Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pCKФ менее 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались (см. раздел 5.2).

#### *Нарушение 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).

#### *Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания*

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=1040), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Массивные кровотечения (кровотечения 3 степени тяжести и выше, серьезные кровотечения или кровотечения с вовлечением центральной нервной системы) зарегистрированы у 3,6 % пациентов, при этом у 0,1 % пациентов отмечены фатальные кровотечения. В целом, геморрагические явления, включая кровоподтеки и петехии, отмечались у 46 % 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=1040), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Инфекции 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 18 % 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

Согласно результатам лабораторных исследований, цитопения 3 и 4 степени тяжести, развившаяся на фоне терапии, включая нейтропению (21 %), анемию (10 %) и тромбоцитопению (7 %), возникала у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1040), 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 12 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1040), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Наиболее частым вторым первичным злокачественным заболеванием был рак кожи, который был выявлен у 7 % пациентов. Следует проводить наблюдение за пациентами с целью выявления развития рака кожи.

#### Мерцательная аритмия

Мерцание/трепетание предсердий 1 или 2 степени тяжести было отмечено у 3 % пациентов, а 3 степени тяжести — у 1 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс (n=1040). Следует проводить наблюдение за пациентами для выявления симптомов мерцания/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 (РВРК), учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-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 с мощными индукторами изофермента цитохрома СYP3A, учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-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. Сопутствующее 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<sub>2</sub>-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 РВПК, 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 МАТЕ1 (например, метформина) при их совместном назначении за счет ингибирования МАТЕ1 (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 АUC по сравнению с приемом препарата натощак. При этом С<sub>max</sub> уменьшилась на 73 %, а время до достижения максимальной концентрации (Т<sub>max</sub>) увеличилось на 1-2 ч.

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

Беременность

Препарат Калквенс не следует применять во время беременности, и 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. Введение акалабрутиниба беременным кроликам в дозах, обеспечивающих в 4 раза более высокую экспозицию (АUC) по сравнению с таковой при

применении препарата в рекомендованной дозе у человека, было связано с замедлением темпа роста плода. 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

Общий профиль безопасности акалабрутиниба основан на данных 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию акалабрутинибом.

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

Наиболее частыми ( $\geq 5\%$ ) нежелательными лекарственными реакциями  $\geq 3$  степени тяжести были инфекция (17,6%), нейтропения (14,2%) и анемия (7,8%).

Из-за развития нежелательных явлений у 4,2 % пациентов доза препарата была снижена, у 9,3 % пациентов терапия была прекращена. Медиана интенсивности дозы составила 98,7 %.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Рассматриваемые ниже нежелательные лекарственные реакции были отмечены в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Калквенс в качестве монотерапии для лечения онкогематологических заболеваний. Медиана длительности терапии составила 24,6 месяцев.

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 3. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при монотерапии акалабрутинибом (n=1040)**

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Термин</b>	<b>Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ<sup>1</sup>)</b>	<b>Частота реакций <math>\geq 3</math> степени тяжести по СТСАЕ<sup>1</sup></b>
<b>Инфекции и инвазии</b>	Инфекция <sup>2</sup>	Очень часто (66,7 %)	18 %
<b>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</b>	Второе первичное злокачественное новообразование <sup>2</sup>	Очень часто (12,2 %)	4,1 %
	Второе первичное злокачественное новообразование (кроме немеланомного рака кожи) <sup>2</sup>	Часто (6,5 %)	3,8 %
	Немеланомный рак кожи <sup>2</sup>	Часто (6,6 %)	0,5 %
<b>Нарушения со стороны</b>	Лейкопения <sup>2</sup>	Очень часто (16,2 %)	14 %

<b>крови и лимфатической системы</b>	Нейтропения	Очень часто (15,7 %)	14 %
	Анемия	Очень часто (13,8 %)	8 %
	Тромбоцитопения	Часто (8,9 %)	4,8 %
<b>Нарушения метаболизма и питания</b>	Синдром лизиса опухоли <sup>3</sup>	Нечасто (0,5 %)	0,4 %
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль	Очень часто (37,8 %)	1,1 %
	Головокружение	Очень часто (13,4 %)	0,2 %
<b>Нарушения со стороны сердца</b>	Мерцание/трепетание предсердий <sup>2</sup>	Часто (4,4 %)	1,3 %
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Кровотечение/гематома <sup>2</sup>	Очень часто (12,6 %)	1,8 %
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	Носовое кровотечение	Часто (7,0 %)	0,3 %
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	Диарея	Очень часто (36,7 %)	2,6 %
	Тошнота	Очень часто (21,7 %)	1,2 %
	Запор	Очень часто (14,5 %)	0,1 %
	Боль в животе <sup>2</sup>	Очень часто (12,5 %)	1 %
	Рвота	Очень часто (13,3 %)	0,9 %
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Кровоподтеки <sup>2</sup>	Очень часто (34,1 %)	-
	Сыпь <sup>2</sup>	Очень часто (20,3 %)	0,6 %
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>	Артралгия	Очень часто (19,1 %)	0,7 %
	Боль в мышцах и костях <sup>2</sup>	Очень часто (33,1 %)	1,5 %
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	Утомляемость	Очень часто (21,3 %)	2 %
	Астения	Часто (5,3 %)	0,8 %

<sup>1</sup> Классификация нежелательных реакций согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)).

<sup>2</sup> Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

<sup>3</sup> Один случай синдрома лизиса опухоли был отмечен в группе акалабрутиниба в

исследовании ASCEND.

**Таблица 4. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие при монотерапии акалабрутинибом (n=1040)**

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Термин</b>	<b>Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ<sup>1</sup>)</b>	<b>Частота реакций 3-4 степени тяжести по СТСАЕ</b>
Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по СТСАЕ)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (41,8 %)	20,7 %
	Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (42,6 %)	10,1 %
	Снижения количества тромбоцитов	Очень часто (31,1 %)	6,9 %

<sup>1</sup> Классификация нежелательных реакций согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI СТСАЕ)).

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилкой возраст*

Из 1040 пациентов, получавших в клинических исследованиях препарат Калквенс в качестве монотерапии, 41 % были в возрасте старше 65 лет и до 75 лет, 22 % — 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*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Беларусь*

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел. отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by) <http://www.rceth.by>

Также Вы можете использовать электронный адрес производителя:

[Frontiers-PV@astrazeneca.com](mailto:Frontiers-PV@astrazeneca.com),

или передать сообщение по телефону 24/7: +375 29 158-98-00.

*Республика Казахстан*

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

Сайт: <http://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 ВМХ 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 (НК-клеток)).

### Фармакодинамические эффекты

У пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, при терапии в дозе 100 мг дважды в сутки, медиана устойчивого связывания ТКБ  $\geq 95$  % 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, МКЛ и ХЛЛ) геометрическое среднее суточной площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени ( $AUC_{24h}$ ) для акалабрутиниба и АСР-5862 составило  $1893 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$  и  $4091 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$ , а  $C_{\text{max}}$  —  $466 \text{ нг/мл}$  и  $420 \text{ нг/мл}$ , соответственно, при приеме препарата в рекомендуемой дозе  $100 \text{ мг}$  2 раза в сутки.

#### Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации акалабрутиниба и АСР-5862 в плазме ( $T_{\text{max}}$ ) составила  $0,75 \text{ ч}$  и  $1 \text{ ч}$ , 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 ( $V_{\text{ss}}$ ) — приблизительно  $34 \text{ л}$ .

#### Биотрансформация

*In vitro* акалабрутиниб преимущественно подвергается метаболизму с участием изоферментов цитохрома СYP3A 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 СYP3A4/5, СYP2C8 и СYP2C9, но не ингибирует СYP1A2, СYP2B6, СYP2C19, СYP2D6, UGT1A1 и UGT2B7. АСР-5862 является слабым ингибитором изоферментов цитохрома СYP2C8, СYP2C9 и СYP2C19, но не ингибирует СYP1A2, СYP2B6, СYP2D6, СYP3A4/5, UGT1A1 и UGT2B7 в условиях *in vitro*. Акалабрутиниб является слабым индуктором мРНК изоферментов цитохрома СYP1A2, СYP2B6 и СYP3A4; АСР-5862 является слабым индуктором изоферментов цитохрома СYP3A4.

#### Взаимодействие с транспортными белками

В условиях *in vitro* акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-5862 являются субстратами гликопротеина Р (P-gp) 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*. ACP-5862 не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Акалабрутиниб и ACP-5862 не ингибируют P-gp, 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 ACP-5862 может ингибировать MATE1 при клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.5.). Акалабрутиниб не ингибирует MATE1, а ACP-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 ACP-5862 — 6,9 (от 2,7 до 9,1) ч. Средний установленный клиренс акалабрутиниба и ACP-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, меченого радиоактивным изотопом  $^{14}\text{C}$ , 84 % принятой дозы выводилось через кишечник, 12 % — через почки, и менее 2 % выводилось в неизменном 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 ACP-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 (pСКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> согласно MDRD), 110 пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (pСКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и 204 пациентов с нормальной функцией почек (pСКФ не менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Фармакокинетика акалабрутиниба не изучалась у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pСКФ менее 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 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  $1,5-3 \times$  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 жёлтый

Индиготин – FD&C Blue 2

Титана диоксид

#### Чернила для нанесения надписи на оболочку капсулы

Шеллак глазуридный – 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**

### Российская Федерация

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

### Республика Беларусь

АстраЗенека АБ, Швеция / AstraZeneca AB, Sweden

### Республика Казахстан

АстраЗенека Пти Лтд, Австралия / AstraZeneca Pty. Ltd., Australia

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

#### Претензии потребителей направлять по адресу:

#### *Российская Федерация*

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

*Беларусь*

ООО «Витвар»

Витебск, Беларусь

210009, пр-т Фрунзе, 26, корпус 3

Эл. почта: [info@vitvar.by](mailto:info@vitvar.by)

*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; +7 701 0326745

[adverse.events.kz@astrazeneca.com](mailto:adverse.events.kz@astrazeneca.com)

или по ссылке <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первичной регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://eec.eaeunion.org>