

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «20» 05 2021 г.
№N039157

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (листок-вкладыш)

Торговое название

Калквенс®

Международное непатентованное название

Акалабрутиниб

Лекарственная форма

Капсулы, 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы.
Тирозинкиназы Брутона (ТКБ) ингибиторы. Акалабрутиниб.
Код АТХ L01EL02

Показания к применению

- Калквенс® показан для лечения взрослых пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые получили хотя бы одну линию предшествующей терапии.
- Калквенс® показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (МЛЛ).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из

вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Дополнительные сведения»

- детский и подростковый возраст до 18 лет
- период грудного вскармливания

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат применяют по назначению врача. Следует проинформировать врача перед назначением препарата и в период терапии препаратом в следующих случаях:

- наличие признаков или симптомов серьезного кровотечения, таких как кровь в стуле или моче или кровотечение, которое длится в течение длительного времени или которое не возможно контролировать
- наличие признаков и симптомов инфекции (грибковой, вирусной или бактериальной этиологии), таких как лихорадка, озноб, боли в теле, симптомы простуды или гриппа, чувство усталости или одышка
- наличие признаков и симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дискомфорт в груди, одышка или учащенное сердцебиение / изменение ритма (скачки, удары или трепетание)
- изменение показателей крови (уменьшение количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов)
- прием лекарственных препаратов, отмеченных в разделе «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами» данного листка-вкладыша
- явления, описанные в разделе «Описание нежелательных реакций» данного листка-вкладыша

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие акалабрутиниба с ингибиторами или индукторами СУРЗА и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока

Информация о клиническом влиянии, а также профилактике или контроле взаимодействия с ингибиторами или индукторами СУРЗА и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока, представлена ниже в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами - ингибиторы и индукторы СУРЗА

Мощные ингибиторы СУРЗА	
<i>Клиническое влияние</i>	Совместное применение препарата Калквенс® с мощным ингибитором СУРЗА (например, итраконазолом) приводило к повышению концентрации акалабрутиниба в плазме крови. Повышение концентрации акалабрутиниба может вызывать увеличение токсичности.
<i>Профилактика или контроль</i>	Следует избегать совместного применения препарата Калквенс® и мощных ингибиторов СУРЗА. Если планируется кратковременный прием такого ингибитора СУРЗА, следует временно приостановить

	терапию препаратом Калквенс®.
Умеренные ингибиторы СYP3A	
<i>Клиническое влияние</i>	Совместное применение препарата Калквенс® с умеренным ингибитором СYP3A (например, дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом) может приводить к повышению концентрации акалабрутиниба в плазме крови. Повышение концентрации акалабрутиниба может вызвать увеличение токсичности.
<i>Профилактика или контроль</i>	При совместном применении препарата Калквенс® с умеренными ингибиторами СYP3A следует уменьшить дозу акалабрутиниба до 100 мг 1 раз/сут.
Мощные индукторы СYP3A	
<i>Клиническое влияние</i>	Совместное применение препарата Калквенс® с мощным индуктором СYP3A (например, рифампином) приводило к снижению концентрации акалабрутиниба в плазме крови. Снижение концентрация акалабрутиниба может снизить действие препарата Калквенс®.
<i>Профилактика или контроль</i>	Следует избегать совместного применения препарата Калквенс® и мощных индукторов СYP3A. Если применение мощного индуктора СYP3A необходимо, следует увеличить дозу акалабрутиниба до 200 мг 2 раза/сут.

Таблица 4. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами - препараты, снижающие кислотность желудочного сока

<i>Клиническое влияние</i>	Совместное применение препарата Калквенс® с ингибитором протонной помпы, блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или антацидом может приводить к снижению концентрации акалабрутиниба в плазме крови. Снижение концентрация акалабрутиниба может снизить активность препарата Калквенс®. При необходимости применения препарата, снижающего кислотность желудочного сока, следует рассмотреть возможность использования блокатора H ₂ -гистаминовых рецепторов (например, ранитидина или фамотидина) или антацида (например, кальция карбоната).	
<i>Профилактика или контроль</i>	Антациды	Следует принимать препараты с интервалом не менее 2 ч.
	Блокаторы H₂-	Следует принимать препарат Калквенс® за 2 ч до применения

гистаминовых рецепторов	блокатора H ₂ -гистаминовых рецепторов.
Ингибиторы протонной помпы	Следует избегать совместного применения. Вследствие продолжительности эффекта ингибиторов протонной помпы, их раздельное применение с препаратом Калквенс может не устранить лекарственное взаимодействие.

Влияние акалабрутиниба и его активного метаболита АСР-5862 на ферменты СYP450 и UGT

Данные исследований *in vitro* указывают на отсутствие значимого ингибирования СYP1A2, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP3A4/5, UGT1A2 и UGT2B7 акалабрутинибом или его активным метаболитом АСР-5862 в терапевтических концентрациях. Акалабрутиниб является слабым ингибитором СYP1A2, СYP2B6 и СYP3A4, а его активный метаболит АСР-5862 является слабым ингибитором СYP3A4.

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

При совместном применении с субстратами белка BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, белок резистентности рака молочной железы) (например, метотрексат), акалабрутиниб может увеличить их экспозицию посредством ингибирования данного белка в кишечнике.

При совместном применении с субстратами белка MATE1 (Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1) (например, метформин) активный метаболит акалабрутиниба АСР-5862 может увеличивать их экспозицию за счет ингибирования MATE1.

В условиях *in vitro* акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-5862 являются субстратами Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Акалабрутиниб не является субстратом транспортных белков почечного захвата OAT1, OAT3 и OCT2, а также транспортных белков печеночного захвата OATP1B1 и OATP1B3. Активный метаболит АСР-5862 не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3. Акалабрутиниб и АСР-5862 не ингибируют Р-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2-K в клинически значимых концентрациях.

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 С_{max} уменьшилась на 73 %, а Т_{max} увеличилось на 1–2 ч.

Специальные предупреждения

Геморрагические явления

В объединенной базе данных безопасности, в которую включены 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс[®], были отмечены случаи развития серьезных геморрагических явлений, в том числе с летальным исходом. Массивные кровотечения (3 степени тяжести и выше, серьезные кровотечения или кровотечения с вовлечением центральной нервной системы) наблюдались у 3.6% пациентов, при этом у 0.1% пациентов отмечены кровотечения с летальным исходом. В целом, геморрагические явления, включая кровоподтеки и петехии любой степени тяжести, отмечались у 46% пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Механизм развития кровотечений до конца не изучен. У пациентов, получающих препарат Калквенс[®] совместно с противотромботическими препаратами, риск кровотечений может быть повышен.

В клинических исследованиях препарата Калквенс[®] массивные кровотечения наблюдались у 3% пациентов, получавших Калквенс[®] без противотромботических препаратов. Добавление терапии противотромботическими препаратами привело к повышению показателя до 4.3%. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска при совместном применении противотромботических средств с препаратом Калквенс[®]. Пациенты, получающие противотромботические препараты, должны находиться под медицинским наблюдением для выявления признаков кровотечения. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска временного прекращения приема препарата Калквенс[®] на 3–7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа вмешательства и риска кровотечения.

Инфекции

В объединенной базе данных безопасности, в которую включены 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс[®], были отмечены случаи развития серьезных инфекций (бактериальных, вирусных или грибковых), в том числе со летальным исходом. У пациентов с повышенным риском оппортунистических инфекций следует рассмотреть возможность их профилактики.

Инфекции 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 18% из указанного числа пациентов. Наиболее частой инфекцией 3 степени тяжести и выше была пневмония. Зарегистрированы случаи инфекций, вызванных реактивацией вируса гепатита В (ВГВ), аспергиллезом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Следует вести тщательное наблюдение за появлением признаков и симптомов инфекции и проводить необходимую терапию в соответствии с принятой практикой.

Цитопения

В объединенной базе данных безопасности, в которую включены 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которые получали монотерапию препаратом Калквенс[®], были отмечены случаи развития

цитопении 3 и 4 степени тяжести согласно результатам лабораторных анализов, включая нейтропению (21%), анемию (10%) и тромбоцитопению (7%). Следует вести тщательный мониторинг параметров общего анализа крови в соответствии с принятой практикой.

Второе первичное злокачественное новообразование

Случаи развития второго первичного злокачественного новообразования, включая случаи развития не только рака кожи, были отмечены у 12% из 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс[®], в объединенной базе данных безопасности. Наиболее частым вторым первичным злокачественным заболеванием был рак кожи, который был выявлен у 7% пациентов. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления признаков развития рака кожи. Пациентам рекомендуется избегать попадания солнечных лучей на кожу.

Фибрилляция и мерцание предсердий

В объединенной базе данных безопасности, в которую включены 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс[®], фибрилляция/мерцание предсердий 1 или 2 степени тяжести было отмечено у 3% пациентов, а 3 степени тяжести - у 1% пациентов. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами для выявления симптомов фибрилляции/мерцания предсердий (например, ощущение сердцебиения, головокружение, обморок, боль в грудной клетке, одышка), и при необходимости рекомендуется проведение ЭКГ.

Пожилые пациенты

Из 1040 пациентов, получавших препарат Калквенс[®] в качестве монотерапии в клинических исследованиях, 41% были в возрасте от 65 и до 75 лет, 22% - 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий в эффективности и безопасности препарата по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Калквенс[®] у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Данные отсутствуют.

Применение во время беременности или лактации

Имеющихся клинических данных о применении препарата Калквенс[®] у беременных женщин недостаточно, чтобы говорить о риске в связи с терапией препаратом. Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальном риске для плода.

Нет данных о том, что акалабрутиниб или его активный метаболит выделяется с грудным молоком. Также нет данных о влиянии акалабрутиниба или его активного метаболита на младенцев, получающих грудное вскармливание, или на выработку грудного молока.

Поскольку у детей, которые находятся на грудном вскармливании, возможно развитие нежелательных реакций, связанных с препаратом Калквенс[®], кормящим женщинам рекомендуется прекратить грудное вскармливание в период приема препарата Калквенс[®] и не менее 2 недель после приема последней дозы препарата.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Рекомендации по применению

Терапию препаратом Калквенс[®] следует начинать и проводить под контролем врача, обладающим опытом применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

Рекомендуемая доза препарата Калквенс[®] для лечения МКЛ составляет 100 мг (1 капсула) два раза в сутки.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

Рекомендуемая доза препарата Калквенс[®] для лечения ХЛЛ составляет 100 мг (1 капсула) два раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом. Препарат Калквенс[®] следует вводить перед введением обинутузумаба, если дни их введения совпадают. В случае указанной комбинации, необходимо также ознакомиться с информацией о дозировании обинутузумаба, которая приведена в инструкции по применению лекарственного препарата обинутузумаба.

Интервал между приемом доз должен составлять около 12 ч.

Лечение препаратом Калквенс[®] следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Коррекция дозы

Рекомендации по коррекции дозы препарата Калквенс[®] при нежелательных реакциях 3 степени тяжести и выше приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях

Явление	Возникновение нежелательной реакции	Коррекция дозы (Начальная доза - 100 мг 2 раза/сут.)
Негематологическая токсичность 3 степени	1-й и 2-й раз	Временно приостановить терапию препаратом Калквенс [®] .

тяжести и выше, Тромбоцитопения 3 степени тяжести со значимым кровотечением, Тромбоцитопения 4 степени тяжести или Нейтропения 4 степени тяжести длительностью более 7 дней		После ослабления токсичности до 1 степени тяжести или до исходного уровня (восстановление) следует возобновить терапию препаратом Калквенс® в дозе 100 мг 2 раза/сут.
	3-й раз	Временно приостановить терапию препаратом Калквенс®. После ослабления токсичности до 1 степени тяжести или до исходного уровня (восстановление) следует возобновить терапию препаратом Калквенс® в дозе 100 мг в сутки.
	4-й раз	Прекратить терапию препаратом Калквенс®.

Коррекция дозы препарата при применении с ингибиторами или индукторами СУРЗА и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока.

Рекомендации по коррекции дозы описаны в таблице 2.

Таблица 2. Применение с ингибиторами или индукторами СУРЗА и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока

	Сопутствующая терапия	Рекомендации по применению препарата Калквенс®
Ингибиторы СУРЗА	Мощные ингибиторы СУРЗА	Следует избегать совместного применения. Если планируется кратковременно терапия мощными ингибиторами СУРЗА (например, противомикробные препараты до 7 дней), следует временно приостановить терапию препаратом Калквенс®.
	Умеренные ингибиторы СУРЗА	Следует уменьшить дозу препарата Калквенс® до 100 мг 1 раз/сут.
Индукторы СУРЗА	Мощные индукторы СУРЗА	Следует избегать совместного применения. Если применение мощного индуктора СУРЗА необходимо, следует увеличить дозу препарата Калквенс® до 200 мг 2 раза/сут.

	Ингибиторы протонной помпы	Следует избегать совместного применения.
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Препарат Калквенс® следует принимать за 2 ч до приема блокаторов H ₂ -гистаминовых рецепторов.
	Антациды	Следует принимать препараты с интервалом не менее 2 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (pCKФ) не менее 30 мл/мин/1.73 м² согласно MDRD (формуле модификации диеты при заболеваниях почек)) коррекция дозы не требуется. Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pCKФ менее 29 мл/мин/1.73 м²), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, не изучались.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина в 1.5–3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) при любой активности АСТ) коррекция дозы не требуется. Не рекомендуется применение препарата Калквенс® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина более, чем в 3 раза выше ВГН при любой активности АСТ).

Сердечно-сосудистые заболевания тяжелой степени тяжести

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

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Калквенс® у детей или подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Метод и путь введения

Данный лекарственный препарат предназначен для перорального применения. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Капсулу не следует разжевывать, растворять или открывать.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы передозировки акалабрутинибом не установлены, специфическое лечение отсутствует.

Лечение: в случае передозировки пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных признаков и симптомов нежелательных реакций и при необходимости получать симптоматическое лечение.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска приема препарата Калквенс® более чем на 3 часа, необходимо принять следующую дозу препарата в обычное запланированное время. Не следует принимать дополнительную капсулу для компенсации пропущенной дозы.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

- инфекции, признаки включают лихорадку, озноб или гриппоподобные симптомы
- нарушения со стороны нервной системы (головная боль, головокружение)
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, боль в животе, запор, рвота)
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, кровоподтеки)
- нарушения со стороны сосудов (кровотечение, гематомы)
- нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (носовые кровотечения)
- утомляемость, слабость, астения
- нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (боль в мышцах, боль в костях, боль в суставах)
- второе первичное злокачественное новообразование, включая рак кожи
- нарушения со стороны крови и лимфатической системы (анемия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения)
- нарушения со стороны сердца (фибрилляция/мерцание предсердий)

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активное вещество - акалабрутиниб 100 мг
вспомогательные вещества - целлюлоза микрокристаллическая
силицифицированная, крахмал, частично прежелатинизированный, натрия
крахмала гликолят (тип А), магния стеарат
оболочка капсулы – желатин, железа оксид желтый (Е 172), индиготин –
FD&C Blue 2 (Е 132), титана диоксид (Е 171)
чернила (нанесение на капсуле)
шеллак глазурь – 45% (20% этерификация) в этаноле, железа оксид черный
(Е 172), пропиленгликоль, аммония гидроксид 28%

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Твердые желатиновые капсулы размером 1, с синей непрозрачной
крышечкой и желтым непрозрачным корпусом, с черной маркировкой
«АСА 100mg».

Форма выпуска и упаковка

По 6 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги
алюминиевой.

По 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому
применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку
картонную.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

AstraZeneca AB, 18 SE- 151 85, Сёдертаље, Швеция

Тел.: +46 8 553 260 00

Факс: +46 8 553 290 00

adverse.events.kz@astrazeneca.com

Держатель регистрационного удостоверения

AstraZeneca Pty. Ltd., Маккуори Парк, Новый Южный Уэльс 2113,
Австралия

Тел.: +1800 805 342

adverse.events.kz@astrazeneca.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс,
электронная почта) организации на территории Республики**

Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022

Ул. Шевченко, 144

Телефон: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

e-mail: adverse.events.kz@astrazeneca.com