

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

Акалабрутиниб-Промомед, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: акалабрутиниб.

Каждая капсула содержит 100 мг акалабрутиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель «солнечный закат желтый» (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус желтого цвета, крышка желтого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – порошок или смесь гранул и порошка от белого или серого с желтоватым оттенком до желтого цвета. Допускается наличие комочков и агрегатов, разрушающихся при надавливании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Акалабрутиниб-Промомед показан к применению у взрослых для лечения:

- хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы;
- мантийноклеточной лимфомы у взрослых пациентов, которые получили по крайней мере одну линию терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Акалабрутиниб-Промомед следует начинать и проводить под

контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Режим дозирования

Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома:

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 этого препарата.

Мантийноклеточная лимфома:

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 дозы

Если пациент пропустил прием препарата Акалабрутиниб-Промомед 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 Акалабрутиниб-Промомед при нежелательных реакциях 3 степени тяжести и выше приведены в таблице 1.

Следует временно приостановить терапию препаратом Акалабрутиниб-Промомед 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 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 Акалабрутиниб-Промомед

¹ 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

	Сопутствующая терапия	Рекомендации по применению препарата Акалабрутиниб-Промомед
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 Акалабрутиниб-Промомед 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 Акалабрутиниб-Промомед за 2 ч до применения антагониста H ₂ -рецепторов гистамина
	Антациды	Принимать препараты с интервалом не менее 2-х ч

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/1,73м² согласно MDRD). Фармакокинетика и безопасность акалабрутиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pСКФ менее 29 мл/мин/1,73м²), а также 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 $1,5-3 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) при любой активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)). Применение препарата Акалабрутиниб-Промомед у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина $> 3 \times$ 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 акалабрутиниба.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Акалабрутиниб-Промомед у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Капсулы препарата Акалабрутиниб-Промомед 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 акалабрутинибом. 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 Акалабрутиниб-Промомед 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 акалабрутинибом. 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 акалабрутинибом.

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 акалабрутинибом. 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 акалабрутинибом ($n=1040$). 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Акалабрутиниб-Промомед содержит краситель «солнечный закат желтый» (E110), который может вызывать аллергические реакции.

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 1 раз в сутки в течение 5 дней) здоровыми добровольцами ($n=17$) максимальная концентрация ($C_{\max}$) акалабрутиниба в плазме увеличивалась в 3,7 раз, а площадь под кривой «концентрация в плазме – время» (AUC) – в 5,1 раз.

При использовании физиологически обоснованной фармакокинетической модели (РВРК), учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСП-5862, со слабыми, умеренными и мощными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A существенного изменения суммарной AUC активных компонентов отмечено не было.

Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными ингибиторами CYP3A. Пациенты, принимающие мощные ингибиторы CYP3A (например, кетоконазол, кониваптан, кларитромицин, индинавир, итраконазол, ритонавир, теллапревир, позаконазол, вориконазол) совместно с препаратом Акалабрутиниб-Промомед, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных нежелательных реакций.

Действующие вещества, способные снизить концентрацию акалабрутиниба в плазме

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A

При совместном применении с мощным индуктором изофермента цитохрома CYP3A (600 мг рифампина 1 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 CYP3A, 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 (такими 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 Акалабрутиниб-Промомед 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 H₂-рецепторов гистамина (например, ранитидином или фамотидином). В случае совместного применения препарата Акалабрутиниб-Промомед и антацидов интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 2 ч. Следует принимать препарат Акалабрутиниб-Промомед за 2 ч до применения антагониста H₂-рецепторов гистамина при их совместном применении.

Вследствие продолжительности эффекта ингибиторов протонного насоса, их отдельное применение с препаратом Акалабрутиниб-Промомед может не устранить лекарственное взаимодействие.

Действующие вещества, на концентрации которых в плазме может повлиять препарат Акалабрутиниб-Промомед

Субстраты изофермента цитохрома СYP3A

На основании данных *in vitro* и при использовании РВРК взаимодействия с субстратами СYP 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, метформин) 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 акалабрутиниба в плазме ($T_{\max}$) увеличилось на 1–2 часа.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Акалабрутиниб-Промомед не следует применять во время беременности, и женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Акалабрутиниб-Промомед.

Исходя из результатов исследований на животных, при приеме акалабрутиниба во время беременности возможен риск для плода. Имеющихся клинических данных о применении акалабрутиниба 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 (AUC) 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.

Лактация

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 Акалабрутиниб-Промомед и в течение 2 суток после приема последней дозы препарата.

Фертильность

Нет данных о влиянии акалабрутиниба 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 Акалабрутиниб-Промомед 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 ≥ 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 акалабрутиниб 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 развития нежелательных 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 (не может быть определена на основе имеющихся данных).

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

Системно-органный класс	Термин	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ ¹)	Частота реакций ≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ ¹
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекция ²	Очень часто (66,7 %)	18 %
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Второе первичное злокачественное новообразование ²	Очень часто (12,2 %)	4,1 %
	Второе первичное злокачественное новообразование (кроме немеланомного рака кожи) ²	Часто (6,5 %)	3,8 %
	Немеланомный рак кожи ²	Часто (6,6 %)	0,5 %
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкопения ²	Очень часто (16,2 %)	14 %
	Нейтропения	Очень часто (15,7 %)	14 %
	Анемия	Очень часто (13,8 %)	8 %
	Тромбоцитопения	Часто (8,9 %)	4,8 %
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Синдром лизиса опухоли ³	Нечасто (0,5 %)	0,4 %
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Очень часто (37,8 %)	1,1 %
	Головокружение	Очень часто (13,4 %)	0,2 %
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Мерцание/трепетание предсердий ²	Часто (4,4 %)	1,3 %
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Кровотечение/гематома ²	Очень часто (12,6 %)	1,8 %
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Носовое кровотечение	Часто (7,0 %)	0,3 %
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Диарея	Очень часто (36,7 %)	2,6 %
	Тошнота	Очень часто (21,7 %)	1,2 %
	Запор	Очень часто (14,5 %)	0,1 %
	Боль в животе ²	Очень часто (12,5 %)	1 %
	Рвота	Очень часто (13,3 %)	0,9 %
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кровоподтеки ²	Очень часто (34,1 %)	—
	Сыпь ²	Очень часто (20,3 %)	0,6 %
<i>Нарушения со стороны</i>	Артралгия	Очень часто (19,1 %)	0,7 %

Системно-органный класс	Термин	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТCAE ¹)	Частота реакций ≥ 3 степени тяжести по СТCAE ¹
<i>мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Боли в мышцах и костях ²	Очень часто (33,1 %)	1,5 %
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Утомляемость	Очень часто (21,3 %)	2 %
	Астения	Часто (5,3 %)	0,8 %

¹ 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 СТCAE)).

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

³ 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)

Системно-органный класс	Термин	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТCAE ¹)	Частота реакций 3-4 степени тяжести по СТCAE
Данные лабораторных исследований (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по СТCAE)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (41,8 %)	20,7 %
	Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (42,6 %)	10,1 %
	Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (31,1 %)	6,9 %

¹ 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 СТCAE)).

Описание отдельных нежелательных реакций

Пациенты пожилого возраста

Из 1040 пациентов, получавших в клинических исследованиях акалабрутиниб 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 лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика
Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки акалабрутиниба не установлены.

Лечение

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 акалабрутиниба 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 мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) и хроническим лимфоцитарным лейкозом (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 максимальная концентрация акалабрутиниба в плазме (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 $0,75 \text{ ч}$ и 1 ч соответственно. Абсолютная биодоступность акалабрутиниба 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 СYP3A и в меньшей степени – посредством конъюгации с глутатионом и гидролиза амида.

АСР-5862 является основным метаболитом в плазме крови, среднее геометрическое значение площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (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 (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (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*. АСП-5862 не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Акалабрутиниб и АСП-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 АСП-5862 может ингибировать MATE1 при клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.5). Акалабрутиниб не ингибирует MATE1, а АСП-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 АСП-5862 – 6,9 (от 2,7 до 9,1) ч. Средний установленный клиренс акалабрутиниба и АСП-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}C , 84 % принятой дозы выводилось через кишечник, 12 % – через почки, и менее 2 % выводилось в неизмененном виде через кишечник и через почки.

Возраст, пол, раса, масса тела

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 АСП-5862.

Почечная недостаточность

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/1,73м² согласно Уравнению модификации рациона при заболеваниях почек (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/1,73м²). Фармакокинетика акалабрутиниба не изучалась у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ менее 29 мл/мин/1,73м²), 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).

Печеночная недостаточность

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 клинических 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

Просолв [целлюлоза микрокристаллическая ≥ 98 %, кремния диоксид коллоидный ≤ 2 %]

Крахмал прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус капсулы

Краситель «солнечный закат желтый» (E110)

Краситель желтый хинолиновый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Крышка капсулы

Краситель «солнечный закат желтый» (E110)

Краситель желтый хинолиновый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ или ПВХ/ПВДХ, или ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 капсул в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной или банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, или банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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