

Враховуючи особливості законодавства з реєстрації лікарських засобів в Україні, затверджені Міністерством охорони здоров'я України інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, можуть дещо відрізнятися від чинних інструкцій до застосування лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС.

Якщо Вам стало відомо про виникнення побічної реакції у Вас або близької людини, або про випадок відсутності ефекту від будь-якого з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це до ТОВ «АстраЗенека Україна» у один із наведених нижче способів. Це можливо здійснити за телефоном: +38 050 382 99 89 або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/ampform.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»).

In reliance on the effective medicines' authorization legislation in Ukraine, the instructions for medical use approved by the Ministry of Health of Ukraine for the authorized medicines might be partially different from the valid instructions for medical use of medicines authorized in the EU.

If you or your relative have experienced an adverse reaction or absence of the effect on any of AstraZeneca's products, please notify AstraZeneca Ukraine LLC in one of the following ways. This is possible by phone: +38 050 382 99 89 or by e-mail PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Also, you can tell us this information at: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca - champion/en/en/amp-form.html> (select a language and an option "report an adverse reaction").

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**12.07.2024 № 1216**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/19138/02/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**КАЛКВЕНС**  
**(CALQUENCE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* акалабрутинібу малеат (acalabrutinib maleate);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 129 мг акалабрутинібу малеату, що еквівалентно 100 мг акалабрутинібу;

*допоміжні речовини:* маніт, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію стеарилфумарат; покриття таблетки: гіпромелоза, коповідон, титану діоксид, макрогол 3350, тригліцериди середнього ланцюга, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетка, вкрита плівковою оболонкою, помаранчевого кольору, з тисненням АСА 100 з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Акалабрутиніб. Код АТХ L01EL02.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Акалабрутиніб – це селективний низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази Брутона (ТКБ). ТКБ є сигнальною молекулою антигенних рецепторів В-клітин (ВКР) та рецептора цитокінів. У В-клітинах передача сигналів за допомогою ТКБ сприяє виживанню та проліферації В-клітин і необхідна для клітинної адгезії, міграції та хемотаксису.

Акалабрутиніб та його активний метаболіт АСР-5862 формують ковалентний зв'язок із цистеїновим залишком в активному центрі ТКБ, що призводить до необоротної інактивації ТКБ з мінімальними нецільовими взаємодіями.

#### Фармакодинамічний ефект

У пацієнтів із В-клітинними лімфопроліферативними захворюваннями при отриманні акалабрутинібу у дозі 100 мг двічі на добу медіана зв'язування ТКБ у рівноважному стані в периферичній крові  $\geq 95$  % зберігалася понад 12 годин, що призводило до інактивації ТКБ протягом рекомендованого інтервалу між прийомом доз лікарського засобу.

#### Електрофізіологія серця

Вплив акалабрутинібу на інтервал QTc був оцінений у 46 здорових чоловіків та жінок у рандомізованому подвійному сліпому поглибленому дослідженні QT із застосуванням плацебо і позитивного контролю. У надтерапевтичній дозі, яка в 4 рази перевищувала максимальну рекомендовану дозу, Калквенс не призводив до клінічно значущого збільшення інтервалу QT/QTc (наприклад, не перевищував або дорівнював 10 мс) (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

#### Клінічна ефективність та безпека

##### *Пацієнти з раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ)*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Калквенс для лікування раніше не лікованого ХЛЛ були оцінені в рандомізованому мультицентровому відкритому дослідженні фази 3 (ELEVATE-TN) за участю 535 пацієнтів. Пацієнти отримували лікарські засоби за такими схемами лікування: Калквенс + обінутумаб, Калквенс як монотерапія або обінутумаб + хлорамбуцил. У дослідження ELEVATE-TN були включені пацієнти віком від 65 років або пацієнти віком від 18 до 65 років із супутніми захворюваннями, при цьому 27,9 % пацієнтів мали КК < 60 мл/хв. У 16,1 % пацієнтів віком до 65 років середній бал за шкалою CIRS-G становив 8. Учасникам дослідження дозволялося приймати антитромботичні лікарські засоби. З дослідження були виключені пацієнти, які потребували отримання антикоагулянтної терапії варфарином або аналогічними антагоністами вітаміну К.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 на 3 групи і отримували:

- Калквенс + обінутумаб (Калквенс + О): Калквенс приймали в дозі 100 мг двічі на добу, починаючи з дня 1 циклу 1, до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Обінутумаб приймали, починаючи з дня 1 циклу 2, протягом максимум 6 циклів терапії. Обінутумаб приймали в дозі 1000 мг у дні 1 та 2 (100 мг у день 1 та 900 мг у день 2), 8 та 15 циклу 2, а потім 1000 мг у день 1 циклів 3–7. Кожний цикл тривав 28 днів.
- Калквенс як монотерапія: Калквенс приймали в дозі 100 мг двічі на добу до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності.
- Обінутумаб + хлорамбуцил (О + ХЛ): обінутумаб і хлорамбуцил застосовували протягом максимум 6 циклів терапії. Обінутумаб приймали в дозі 1000 мг у дні 1 та 2 (100 мг у день 1 та 900 мг у день 2), 8 та 15 циклу 1, а потім 1000 мг у день 1 циклів 2–6. Хлорамбуцил у дозі 0,5 мг/кг отримували в дні 1 та 15 циклів 1–6. Кожний цикл тривав 28 днів.

Пацієнти були стратифіковані за мутаційним статусом делеції ділянки 17p хромосоми (за наявністю або відсутністю), функціональним статусом за шкалою ECOG (0 або 1 проти 2) та географічним регіоном (Північна Америка та Західна Європа проти інших регіонів). Після підтвердження прогресування захворювання 45 пацієнтів, які були рандомізовані для отримання комбінації О + ХЛ, перейшли на Калквенс як монотерапію. У таблиці 1 наведено основні демографічні дані та характеристики захворювання досліджуваної популяції.

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ (у дослідженні ELEVATE-TN)

| Характеристика                                                                                                | Калквенс +<br>обінутузумаб<br>N = 179 | Калквенс як<br>монотерапія<br>N = 179 | Обінутузумаб +<br>хлорамбуцил<br>N = 177 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Медіана віку в роках (діапазон)                                                                               | 70 (41–88)                            | 70 (44–87)                            | 71 (46–91)                               |
| Чоловіки, %                                                                                                   | 62                                    | 62                                    | 59,9                                     |
| Представники європеїдної раси, %                                                                              | 91,6                                  | 95                                    | 93,2                                     |
| Функціональний статус за шкалою ECOG 0–1, %                                                                   | 94,4                                  | 92,2                                  | 94,4                                     |
| Медіана часу з моменту діагнозу (місяці)                                                                      | 30,5                                  | 24,4                                  | 30,7                                     |
| Генералізована лімфаденопатія з вузлами $\geq 5$ см, %                                                        | 25,7                                  | 38                                    | 31,1                                     |
| Цитогенетичний профіль/хромосомна аномалія, досліджена методом флюоресцентної гібридизації <i>in situ</i> , % |                                       |                                       |                                          |
| Делеція ділянки 17p хромосоми                                                                                 | 9,5                                   | 8,9                                   | 9                                        |
| Делеція ділянки 11q хромосоми                                                                                 | 17,3                                  | 17,3                                  | 18,6                                     |
| Мутація гена TP53                                                                                             | 11,7                                  | 10,6                                  | 11,9                                     |
| Немутований ген варіабельних важких ланцюгів імуноглобуліну                                                   | 57,5                                  | 66,5                                  | 65,5                                     |
| Складний каріотип ( $\geq 3$ аномалій)                                                                        | 16,2                                  | 17,3                                  | 18,1                                     |
| Стадія ХЛЛ за Rai, %                                                                                          |                                       |                                       |                                          |
| 0                                                                                                             | 1,7                                   | 0                                     | 0,6                                      |
| I                                                                                                             | 30,2                                  | 26,8                                  | 28,2                                     |
| II                                                                                                            | 20,1                                  | 24,6                                  | 27,1                                     |
| III                                                                                                           | 26,8                                  | 27,9                                  | 22,6                                     |
| IV                                                                                                            | 21,2                                  | 20,7                                  | 21,5                                     |

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) пацієнтів, які отримували Калквенс + О, у порівнянні з пацієнтами, які отримували О + ХЛ, за оцінкою незалежної експертної комісії (НЕК) відповідно до критеріїв Міжнародного семінару з хронічного лімфоцитарного лейкозу (IWCLL), проведеного у 2008 році, із включенням роз'яснення щодо лімфоцитозу, пов'язаного з лікуванням (Cheson 2012). При медіані подальшого спостереження 28,3 місяця ВБП пацієнтів із раніше не лікованим ХЛЛ за оцінкою НЕК у групі, яка отримувала Калквенс + О, показала статистично значуще зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 90 % порівняно з групою, яка отримувала комбінацію О + ХЛ. Результати оцінки ефективності наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Ефективність застосування для лікування пацієнтів із ХЛЛ за оцінкою НЕК (у дослідженні ELEVATE-TN)

|                                | Калквенс +<br>обінутузумаб<br>N = 179 | Калквенс як<br>монотерапія<br>N = 179 | Обінутузумаб +<br>хлорамбуцил<br>N = 177 |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Виживаність без прогресування* |                                       |                                       |                                          |
| Число подій (%)                | 14 (7,8)                              | 26 (14,5)                             | 93 (52,5)                                |

|                                                                   | <i>Калквенс + обінутузимаб</i><br>N = 179 | <i>Калквенс як монотерапія</i><br>N = 179 | <i>Обінутузимаб + хлорамбуцил</i><br>N = 177 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| ПЗ, n (%)                                                         | 9 (5)                                     | 20 (11,2)                                 | 82 (46,3)                                    |
| Летальні наслідки (%)                                             | 5 (2,8)                                   | 6 (3,4)                                   | 11 (6,2)                                     |
| Медіана (95 % ДІ), місяці                                         | н. д.                                     | н. д. (34,2, н. д.)                       | 22,6 (20,2, 27,6)                            |
| ВР <sup>†</sup> (95 % ДІ)                                         | 0,10 (0,06, 0,17)                         | 0,20 (0,13, 0,30)                         | -                                            |
| Р-значення                                                        | < 0,0001                                  | < 0,0001                                  | -                                            |
| Розрахунок за 24 місяці, % (95 % ДІ)                              | 92,7 (87,4, 95,8)                         | 87,3 (80,9, 91,7)                         | 46,7 (38,5, 54,6)                            |
| <i>Загальна виживаність<sup>a</sup></i>                           |                                           |                                           |                                              |
| Летальні наслідки (%)                                             | 9 (5)                                     | 11 (6,1)                                  | 17 (9,6)                                     |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>†</sup>                         | 0,47 (0,21, 1,06)                         | 0,60 (0,28, 1,27)                         | -                                            |
| <i>Найкраща загальна частота відповіді* (ПВ + ПВн + ЧВн + ЧВ)</i> |                                           |                                           |                                              |
| ЧОВ, n (%) (95 % ДІ)                                              | 168 (93,9) (89,3, 96,5)                   | 153 (85,5) (79,6, 89,9)                   | 139 (78,5) (71,9, 83,9)                      |
| Р-значення                                                        | < 0,0001                                  | 0,0763                                    | -                                            |
| ПВ, n (%)                                                         | 23 (12,8)                                 | 1 (0,6)                                   | 8 (4,5)                                      |
| ПВн, n (%)                                                        | 1 (0,6)                                   | 0                                         | 0                                            |
| ЧВн, n (%)                                                        | 1 (0,6)                                   | 2 (1,1)                                   | 3 (1,7)                                      |
| ЧВ, n (%)                                                         | 143 (79,9)                                | 150 (83,8)                                | 128 (72,3)                                   |

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; н. д. – не досягнуто; ПВн – повна відповідь із неповним відновленням параметрів крові; ЧВн – часткова нодулярна відповідь; ЧВ – часткова відповідь.

\* За оцінкою НЕК.

† На основі стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса.

<sup>a</sup> Медіана ЗВ не була досягнута в обох групах.

Результати ВБП для схем лікування, що включають Калквенс з обінутузимабом або без нього, були аналогічними у всіх підгрупах, включно з підгрупами з ознаками високого ризику. У популяції ХЛЛ із високим ризиком (з делецією 17p, делецією 11q, мутацією гена TP53 та немутованим геном варіабельних важких ланцюгів імуноглобуліну) ВР для ВБП для схем лікування, що включали Калквенс з обінутузимабом або без нього, становило 0,08 [95 % ДІ (0,04, 0,15)] порівняно з 0,13 [95 % ДІ (0,08, 0,21)] для схеми обінутузимаб + хлорамбуцил.

Таблиця 3. Аналіз ВБП у підгрупах (у дослідженні ELEVATE-TN)

|                   | <i>Калквенс як монотерапія</i> |                    |              | <i>Калквенс + О</i> |                    |              |
|-------------------|--------------------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------------|--------------|
|                   | N                              | Відношення ризиків | 95 % ДІ      | N                   | Відношення ризиків | 95 % ДІ      |
| Усі пацієнти      | 179                            | 0,20               | (0,13; 0,30) | 179                 | 0,10               | (0,06, 0,17) |
| Делеція 17P       |                                |                    |              |                     |                    |              |
| Так               | 19                             | 0,20               | (0,06; 0,64) | 21                  | 0,13               | (0,04, 0,46) |
| Ні                | 160                            | 0,20               | (0,12, 0,31) | 158                 | 0,09               | (0,05, 0,17) |
| Мутація гена TP53 |                                |                    |              |                     |                    |              |
| Так               | 19                             | 0,15               | (0,05, 0,46) | 21                  | 0,04               | (0,01, 0,22) |
| Ні                | 160                            | 0,20               | (0,12, 0,32) | 158                 | 0,11               | (0,06, 0,17) |

|                                                                                                |           |              |                              |           |              |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|------------------------------|-----------|--------------|------------------------------------|
|                                                                                                |           |              |                              |           |              | 0,20)                              |
| Делеція 17Р<br>та/або мутація<br>TP53<br>Так<br>Ні                                             | 23<br>156 | 0,23<br>0,19 | (0,09, 0,61)<br>(0,11; 0,31) | 25<br>154 | 0,10<br>0,10 | (0,03,<br>0,34)<br>(0,05,<br>0,18) |
| Мутація гена<br>варіабельних<br>важких ланцюгів<br>імуноглобуліну<br>з мутацією<br>без мутації | 58<br>119 | 0,69<br>0,11 | (0,31, 1,56)<br>(0,07, 0,19) | 74<br>103 | 0,15<br>0,08 | (0,04,<br>0,52)<br>(0,04,<br>0,16) |
| Делеція 11q<br>Так<br>Ні                                                                       | 31<br>148 | 0,07<br>0,26 | (0,02, 0,22)<br>(0,16, 0,41) | 31<br>148 | 0,09<br>0,10 | (0,03,<br>0,26)<br>(0,05,<br>0,20) |
| Складний<br>каріотип<br>Так<br>Ні                                                              | 31<br>117 | 0,10<br>0,27 | (0,03, 0,33)<br>(0,16, 0,46) | 29<br>126 | 0,09<br>0,11 | (0,03,<br>0,29)<br>(0,05,<br>0,21) |

За довгостроковими даними медіана спостереження становила 58,2 місяця для групи Калквенс + О, 58,1 місяця для групи Калквенс як монотерапія та 58,2 місяця для групи О + ХЛ. Медіана ВБП за оцінкою дослідника для групи Калквенс + О та Калквенс як монотерапія не була досягнута та становила 27,8 місяця у групі О + ХЛ. На момент останнього припинення збору даних усього 72 пацієнти (40,7 %), які спочатку були рандомізовані для отримання комбінації О + ХЛ, перейшли на Калквенс як монотерапію. Медіана загальної виживаності не була досягнута в жодній групі, загальна кількість смертей становила 76: 18 (10,1 %) у групі Калквенс + О, 30 (16,8 %) у групі монотерапії Калквенс і 28 (15,8 %) у групі О + ХЛ.

Таблиця 4. Результати виконаної дослідником оцінки ефективності у пацієнтів з ХЛЛ (у дослідженні ELEVATE-TN)

|                                 | Калквенс +<br>обінутузумаб<br>N = 179 | Калквенс як<br>монотерапія<br>N = 179 | Обінутузумаб +<br>хлорамбуцил<br>N = 177 |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Вживаність без<br>прогресування |                                       |                                       |                                          |
| Число подій (%)                 | 27 (15,1)                             | 50 (27,9)                             | 124 (70,1)                               |
| ПЗ, n (%)                       | 14 (7,8)                              | 30 (16,8)                             | 112 (63,3)                               |
| Летальні наслідки (%)           | 13 (7,3)                              | 20 (11,2)                             | 12 (6,8)                                 |
| Медіана (95 % ДІ),<br>місяці*   | н. д.                                 | н. д. (66,5, н. д.)                   | 27,8 (22,6, 33,2)                        |
| ВР† (95 % ДІ)                   | 0,11 (0,07, 0,16)                     | 0,21 (0,15, 0,30)                     | -                                        |
| Загальна виживаність            |                                       |                                       |                                          |
| Летальні наслідки (%)           | 18 (10,1)                             | 30 (16,8)                             | 28 (15,8)                                |
| Відношення ризиків              | 0,55 (0,30, 0,99)                     | 0,98 (0,58, 1,64)                     | -                                        |

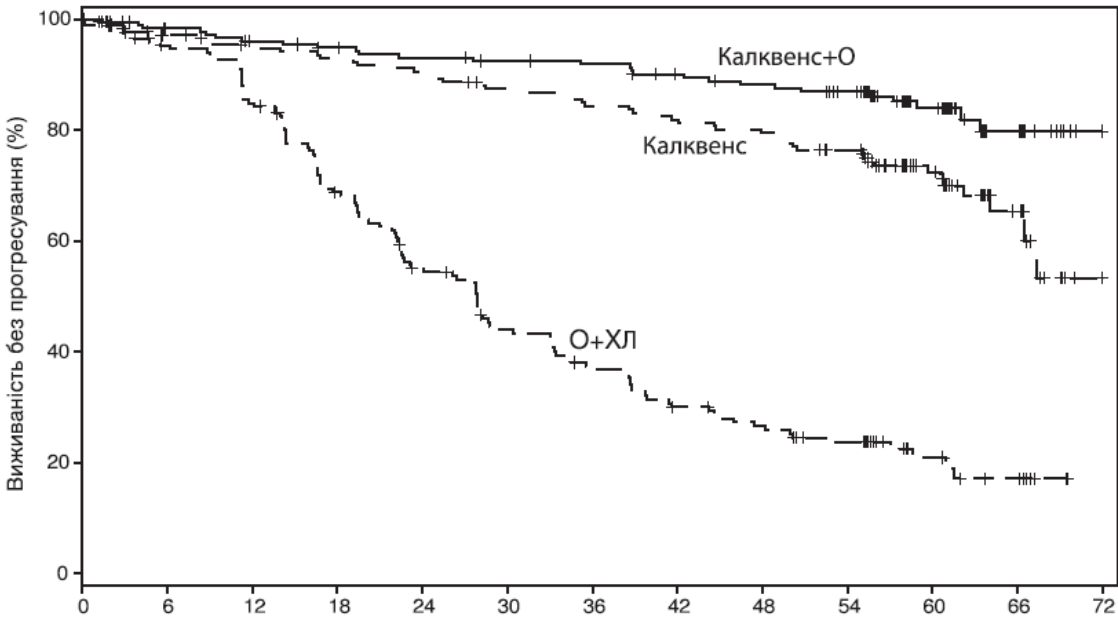
|                        |  |  |  |
|------------------------|--|--|--|
| (95 % ДІ) <sup>†</sup> |  |  |  |
|------------------------|--|--|--|

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; н. д. – не досягнуто, ПЗ – прогресування захворювання.

\* 95 % довірчий інтервал на основі оцінки за методом Каплана – Мейєра.

<sup>†</sup> Оцінка на основі стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса для відношення ризиків (95 % ДІ), стратифікованої за статусом делеції 17p (так чи ні).

Рисунок 1. Крива Каплана – Мейєра для ВБП за оцінкою дослідника у пацієнтів із ХЛЛ (ITT-популяція) (у дослідженні ELEVATE-TN)



Час від рандомізації (місяців)

| Місяць       | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30  | 33  | 36  | 39  | 42  | 45  | 48  | 51  | 54  | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 70 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Калквенс     | 179 | 167 | 163 | 158 | 156 | 155 | 153 | 150 | 149 | 146 | 142 | 141 | 137 | 135 | 133 | 130 | 129 | 124 | 120 | 93 | 63 | 39 | 22 | 6  | 1  |
| Калквенс + О | 179 | 175 | 170 | 168 | 164 | 163 | 160 | 157 | 156 | 156 | 153 | 152 | 151 | 146 | 144 | 141 | 140 | 138 | 133 | 99 | 65 | 39 | 27 | 7  | 1  |
| О + ХЛ       | 177 | 163 | 156 | 153 | 139 | 125 | 110 | 100 | 86  | 82  | 67  | 66  | 56  | 49  | 44  | 40  | 38  | 31  | 30  | 20 | 13 | 8  | 7  | 2  | 0  |

Пацієнти з ХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Калквенс для лікування рецидивуючого або рефрактерного ХЛЛ були оцінені в рандомізованому мультицентровому відкритому дослідженні фази 3 (ASCEND) за участю 310 пацієнтів, які отримали принаймні один курс терапії, що не включав інгібітори BCL-2 або інгібітори рецепторів В-клітин. Пацієнти отримували лікарські засоби за такими схемами лікування: Калквенс як монотерапія або іделалісіб + ритуксимаб чи бендамустин + ритуксимаб на вибір дослідника. Учасникам дослідження дозволялося приймати антитромботичні препарати. З дослідження були виключені пацієнти, які потребували отримання антикоагулянтної терапії варфарином або аналогічними антагоністами вітаміну К.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 та отримували:

- Калквенс у дозі 100 мг двічі на добу до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності або
- На вибір дослідника:
  - Іделалісіб у дозі 150 мг двічі на добу в комбінації з ритуксимабом у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно у день 1 першого циклу, потім у дозі 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 2 тижні до отримання 4 доз, а потім кожні 4 тижні до отримання 3 доз, що загалом відповідає 8 інфузіям.
  - Бендамустин у дозі 70 мг/м<sup>2</sup> (у дні 1 та 2 кожного 28-денного циклу) у комбінації з

ритуксимабом (375 мг/м<sup>2</sup> / 500 мг/м<sup>2</sup>) у день 1 кожного 28-денного циклу протягом періоду до 6 циклів.

Пацієнти були стратифіковані за мутаційним статусом делеції ділянки 17p хромосоми (за наявністю або відсутністю), функціональним статусом за шкалою ECOG (0 або 1 проти 2) та кількістю отриманих курсів терапії (1–3 проти  $\geq 4$ ). Після підтвердження прогресування захворювання 35 пацієнтів, які були рандомізовані на вибір дослідника для отримання комбінації іделалісиб + ритуксимаб або бендамустин + ритуксимаб, перейшли на Калквенс як монотерапію. У таблиці 5 наведено основні демографічні дані та характеристики захворювання досліджуваної популяції.

Таблиця 5. Вихідні характеристики пацієнтів із ХЛЛ (у дослідженні ASCEND)

| Характеристика                                                                                                | Калквенс як монотерапія<br>N = 155 | Іделалісиб + ритуксимаб або бендамустин + ритуксимаб на вибір дослідника<br>N = 155 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Медіана віку в роках (діапазон)                                                                               | 68 (32–89)                         | 67 (34–90)                                                                          |
| Чоловіки, %                                                                                                   | 69,7                               | 64,5                                                                                |
| Представники європеїдної раси, %                                                                              | 93,5                               | 91,0                                                                                |
| Функціональний статус за шкалою ECOG, %                                                                       |                                    |                                                                                     |
| 0                                                                                                             | 37,4                               | 35,5                                                                                |
| 1                                                                                                             | 50,3                               | 51,0                                                                                |
| 2                                                                                                             | 12,3                               | 13,5                                                                                |
| Медіана часу з моменту діагнозу (місяців)                                                                     | 85,3                               | 79,0                                                                                |
| Генералізована лімфаденопатія з вузлами $\geq 5$ см, %                                                        | 49,0                               | 48,4                                                                                |
| Медіана кількості отриманих курсів терапії ХЛЛ (діапазон)                                                     | 1 (1–8)                            | 2 (1–10)                                                                            |
| Кількість отриманих курсів терапії ХЛЛ, %                                                                     |                                    |                                                                                     |
| 1                                                                                                             | 52,9                               | 43,2                                                                                |
| 2                                                                                                             | 25,8                               | 29,7                                                                                |
| 3                                                                                                             | 11,0                               | 15,5                                                                                |
| $\geq 4$                                                                                                      | 10,3                               | 11,6                                                                                |
| Цитогенетичний профіль/хромосомна аномалія, досліджена методом флюоресцентної гібридизації <i>in situ</i> , % |                                    |                                                                                     |
| Делеція ділянки 17p хромосоми                                                                                 | 18,1                               | 13,5                                                                                |
| Делеція ділянки 11q хромосоми                                                                                 | 25,2                               | 28,4                                                                                |
| Мутація гена TP53                                                                                             | 25,2                               | 21,9                                                                                |
| Немутований ген варіабельних важких ланцюгів імуноглобуліну                                                   | 76,1                               | 80,6                                                                                |
| Складний каріотип ( $\geq 3$ аномалій)                                                                        | 32,3                               | 29,7                                                                                |
| Стадія ХЛЛ за Rai, %                                                                                          |                                    |                                                                                     |
| 0                                                                                                             | 1,3                                | 2,6                                                                                 |
| I                                                                                                             | 25,2                               | 20,6                                                                                |
| II                                                                                                            | 31,6                               | 34,8                                                                                |
| III                                                                                                           | 13,5                               | 11,6                                                                                |
| IV                                                                                                            | 28,4                               | 29,7                                                                                |

Первинною кінцевою точкою була ВБП за оцінкою НЕК відповідно до критеріїв Міжнародного семінару з хронічного лімфоцитарного лейкозу (IWCLL), проведеного у 2008 році, із включенням роз'яснення щодо лімфоцитозу, пов'язаного з лікуванням (Cheson

2012). При медіані подальшого спостереження 16,1 місяця ВБП показала статистично значуще зниження ризику смерті або прогресування захворювання на 69 % у групі пацієнтів, які отримували Калквенс. Результати оцінки ефективності наведено в таблиці 6. Криві Каплана-Мейєра для ВБП наведено на рисунку 2.

Таблиця 6. Ефективність застосування для лікування пацієнтів із ХЛЛ за оцінкою НЕК (у дослідженні ASCEND)

|                                                                     | Калквенс як<br>монотерапія<br>N = 155 | Іделалісіб + ритуксимаб<br>або бендамустин +<br>ритуксимаб на вибір<br>дослідника<br>N = 155 |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Виживаність без прогресування*</i>                               |                                       |                                                                                              |
| Число подій (%)                                                     | 27 (17,4)                             | 68 (43,9)                                                                                    |
| ПЗ, n (%)                                                           | 19 (12,3)                             | 59 (38,1)                                                                                    |
| Летальні наслідки (%)                                               | 8 (5,2)                               | 9 (5,8)                                                                                      |
| Медіана (95 % ДІ), місяці                                           | н. д.                                 | 16,5 (14,0, 17,1)                                                                            |
| ВР <sup>†</sup> (95 % ДІ)                                           | 0,31 (0,20, 0,49)                     |                                                                                              |
| Р-значення                                                          | < 0,0001                              |                                                                                              |
| Розрахунок за 15 місяців, % (95 % ДІ)                               | 82,6 (75,0, 88,1)                     | 54,9 (45,4, 63,5)                                                                            |
| <i>Загальна виживаність<sup>a</sup></i>                             |                                       |                                                                                              |
| Летальні наслідки (%)                                               | 15 (9,7)                              | 18 (11,6)                                                                                    |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>†</sup>                           | 0,84 (0,42, 1,66)                     | -                                                                                            |
| <i>Найкраща загальна частота відповіді* (ПВ + ПВн + ЧВн + ЧВ)**</i> |                                       |                                                                                              |
| ЧОВ, n (%)<br>(95 % ДІ)                                             | 126 (81,3)<br>(74,4, 86,6)            | 117 (75,5)<br>(68,1, 81,6)                                                                   |
| Р-значення                                                          | 0,2248                                | -                                                                                            |
| ПВ, n (%)                                                           | 0                                     | 2 (1,3)                                                                                      |
| ЧВ, n (%)                                                           | 126 (81,3)                            | 115 (74,2)                                                                                   |
| <i>Тривалість відповіді (ТВ)</i>                                    |                                       |                                                                                              |
| Медіана (95 % ДІ), місяці                                           | н. д.                                 | 13,6 (11,9, н. д.)                                                                           |

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; н. д. – не досягнуто; ПВн – повна відповідь із неповним відновленням параметрів крові; ЧВн – часткова нодулярна відповідь; ЧВ – часткова відповідь; ПЗ – прогресування захворювання.

\* За оцінкою НЕК.

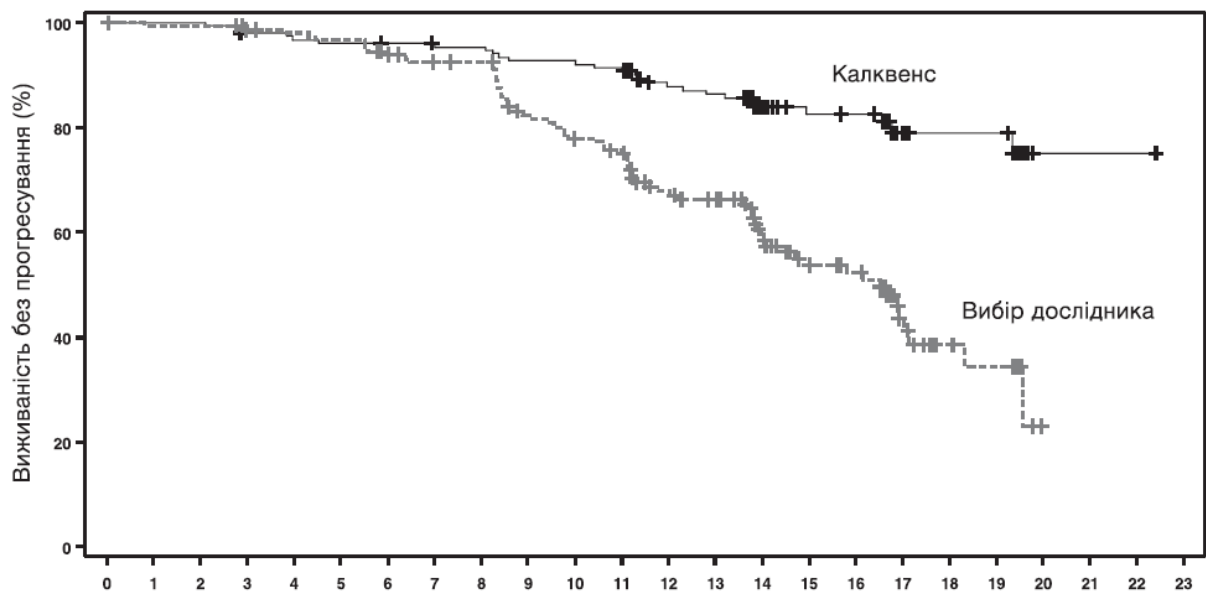
<sup>a</sup> Медіана ЗВ не була досягнута в обох групах. Р-значення для ЗВ становило < 0,6089.

\*\* ПВн та ЧВн становлять 0.

<sup>†</sup> На основі стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса.

Рисунок 2. Крива Каплана – Мейєра для ВБП у пацієнтів із ХЛЛ (ІТТ-популяція) за оцінкою НЕК (у дослідженні ASCEND)





Час від рандомізації (місяців)

| Кількість пацієнтів у групі ризику |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Місяць                             | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| Калквенс                           | 155 | 153 | 153 | 149 | 147 | 146 | 145 | 143 | 143 | 139 | 139 | 137 | 118 | 116 | 73 | 61 | 60 | 25 | 21 | 21 | 1  | 1  | 1  | 0  |
| На вибір дослідника                | 155 | 150 | 150 | 146 | 144 | 142 | 136 | 130 | 129 | 112 | 105 | 101 | 82  | 77  | 56 | 44 | 39 | 18 | 10 | 8  | 0  |    |    |    |

Результати ВБП для лікарського засобу Калквенс були аналогічними у всіх підгрупах, включно з підгрупами з ознаками високого ризику. У популяції ХЛЛ із високим ризиком (з делецією 17р, делецією 11q, мутацією гена TP53 та немутованим геном варіабельних важких ланцюгів імуноглобуліну) ВР для ВБП становило 0,27 [95 % ДІ (0,17, 0,44)].

Таблиця 7. Аналіз ВБП за оцінкою НЕК у підгрупах (у дослідженні ASCEND)

|                                                          | Калквенс як монотерапія |                    |              |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------|
|                                                          | N                       | Відношення ризиків | 95 % ДІ      |
| Усі пацієнти                                             | 155                     | 0,30               | (0,19, 0,48) |
| Делеція 17р                                              |                         |                    |              |
| Так                                                      | 28                      | 0,21               | (0,07, 0,68) |
| Ні                                                       | 127                     | 0,33               | (0,21, 0,54) |
| Мутація гена TP53                                        |                         |                    |              |
| Так                                                      | 39                      | 0,24               | (0,11, 0,56) |
| Ні                                                       | 113                     | 0,33               | (0,20, 0,57) |
| Делеція 17р або мутація TP53                             |                         |                    |              |
| Так                                                      | 45                      | 0,21               | (0,09; 0,48) |
| Ні                                                       | 108                     | 0,36               | (0,21, 0,61) |
| Мутація гена варіабельних важких ланцюгів імуноглобуліну |                         |                    |              |
| З мутацією                                               | 33                      | 0,32               | (0,11, 0,94) |
| Без мутації                                              | 118                     | 0,32               | (0,19, 0,52) |
| Делеція 11q                                              |                         |                    |              |
| Так                                                      | 39                      | 0,28               | (0,11, 0,70) |
| Ні                                                       | 116                     | 0,31               | (0,19, 0,53) |
| Складний каріотип                                        |                         |                    |              |
| Так                                                      | 50                      | 0,32               | (0,16, 0,63) |
| Ні                                                       | 97                      | 0,23               | (0,12, 0,44) |

При остаточному аналізі з медіаною спостереження 46,5 місяця для лікарського засобу Калквенс та 45,3 місяця для комбінації ІР/БР зниження ризику прогресування захворювання або смерті, оціненого дослідником, на 72 % спостерігалось у групі пацієнтів, які отримували Калквенс. Медіана ВБП за оцінкою дослідника не була досягнута у групі Калквенс і становила 16,8 місяця у групі ІР/БР. Результати виконаної дослідником оцінки ефективності наведено в таблиці 8. Криві Каплана – Мейєра для ВБП за оцінкою дослідника наведено на рисунку 3.

Таблиця 8. Результати виконаної дослідником оцінки ефективності при остаточному аналізі у пацієнтів з ХЛЛ (у дослідженні ASCEND)

|                                           | Калквенс як монотерапія<br>N = 155 | Іделалісиб + ритуксимаб<br>або бендамустин + ритуксимаб<br>на вибір дослідника<br>N = 155 |
|-------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Виживаність без прогресування*            |                                    |                                                                                           |
| Число подій (%)                           | 62 (40,0)                          | 119 (76,8)                                                                                |
| ПЗ, n (%)                                 | 43 (27,7)                          | 102 (65,8)                                                                                |
| Летальні наслідки (%)                     | 19 (12,3)                          | 17 (11,0)                                                                                 |
| Медіана (95 % ДІ), місяці                 | н. д.                              | 16,8 (14,1, 22,5)                                                                         |
| ВР <sup>†</sup> (95 % ДІ)                 | 0,28 (0,20, 0,38)                  |                                                                                           |
| Загальна виживаність <sup>a</sup>         |                                    |                                                                                           |
| Летальні наслідки (%)                     | 41 (26,5)                          | 54 (34,8)                                                                                 |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>†</sup> | 0,69 (0,46, 1,04)                  | -                                                                                         |

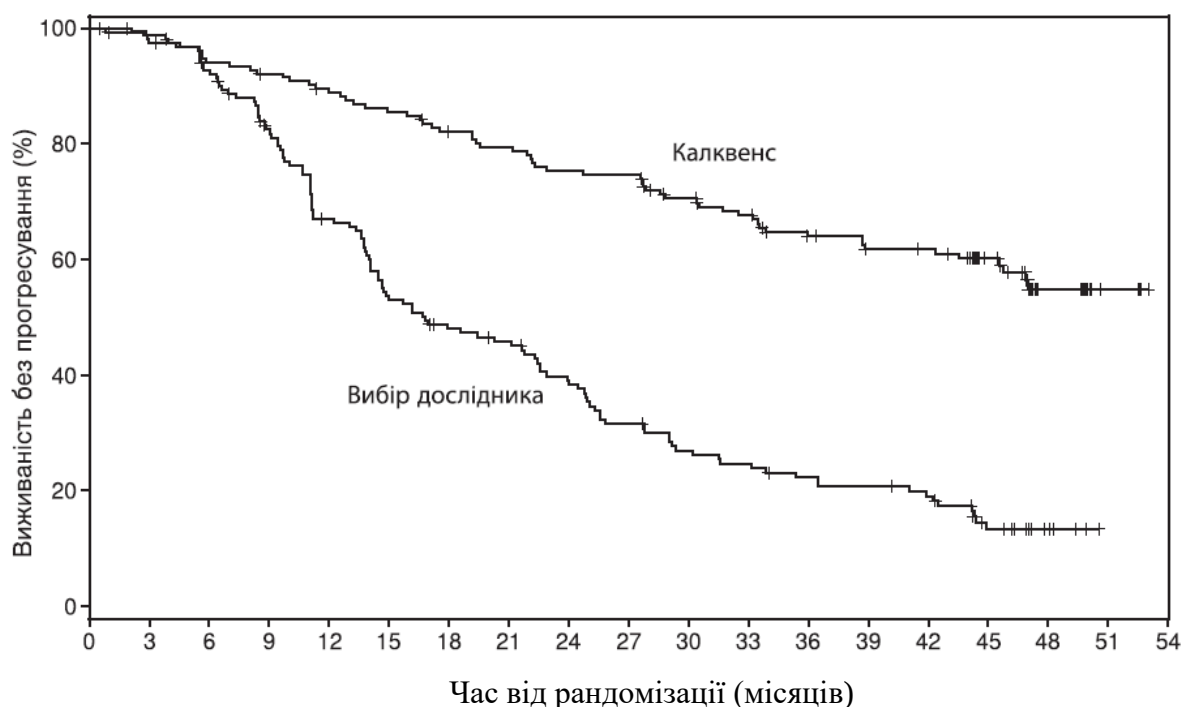
ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; н. д. – не досягнуто; ПЗ – прогресування захворювання.

\* За оцінкою дослідника.

<sup>a</sup> Медіана ЗВ не була досягнута в обох групах. Р-значення для ЗВ становило 0,0783

<sup>†</sup> На основі стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса.

Рисунок 3. Крива Каплана – Мейєра для ВБП за оцінкою дослідника у пацієнтів із ХЛЛ (у дослідженні ASCEND)



| Місяць           | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30  | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Калквенс         | 155 | 151 | 143 | 139 | 133 | 128 | 121 | 117 | 111 | 110 | 100 | 94 | 85 | 80 | 79 | 52 | 21 | 4  | 0  |
| Вибір дослідника | 155 | 147 | 138 | 118 | 95  | 76  | 66  | 62  | 52  | 42  | 35  | 32 | 28 | 26 | 23 | 12 | 5  | 0  |    |

Результати ВБП для лікарського засобу Калквенс при остаточному аналізі були аналогічними у всіх підгрупах, включно з підгрупами з ознаками високого ризику, та відповідали результатам первинного аналізу.

#### Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання надавати результати досліджень лікарського засобу Калквенс у всіх підгрупах педіатричної популяції при ХЛЛ (інформацію щодо застосування дітям див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетика акалабрутинібу та його активного метаболіту АСР-5862 була вивчена в дослідженнях за участю здорових осіб та пацієнтів із В-клітинними лімфопроліферативними захворюваннями. Для акалабрутинібу характерна дозозалежність, при цьому фармакокінетичні показники як акалабрутинібу, так і АСР-5862 є майже лінійними в діапазоні доз від 75 до 250 мг. За даними популяційного фармакокінетичного моделювання фармакокінетика акалабрутинібу та АСР-5862 є подібною у пацієнтів із різними В-клітинними лімфопроліферативними захворюваннями. У пацієнтів із В-клітинними лімфопроліферативними захворюваннями (у тому числі в пацієнтів із ХЛЛ) середнє геометричне площі під кривою «концентрація–час» при досягненні рівноважного стану в розрахунку за добу ( $AUC_{24h}$ ) для акалабрутинібу та АСР-5862 становило 1679 нг×год/мл і 438 нг/мл, а максимальна концентрація акалабрутинібу в плазмі ( $C_{max}$ ) – 4166 нг×год/мл і 446 нг/мл відповідно при прийомі лікарського засобу в рекомендованій дозі 100 мг двічі на добу.

Було виявлено, що таблетки Калквенс та капсули Калквенс є біоеквівалентними. Таблетки Калквенс містять акалабрутинібу малеат, сольову форму акалабрутинібу, яка демонструє вищу розчинність при високому рівні рН, ніж основа акалабрутинібу, що є діючою речовиною капсул Калквенс. Таким чином, таблетки Калквенс мають кращу абсорбцію в поєднанні з лікарськими засобами, що знижують кислотність шлункового соку.

#### Абсорбція

Час досягнення максимальної концентрації акалабрутинібу та АСР-5862 в плазмі ( $T_{\max}$ ) становив 0,2–3,0 години і 0,5–4,0 години відповідно. Абсолютна біодоступність лікарського засобу Калквенс становила 25 %.

#### Вплив їжі на акалабрутиніб

У здорових осіб прийом одноразової дози 100 мг акалабрутинібу в лікарській формі таблеток з їжею з високим вмістом жирів та калорій (приблизно 918 ккал, 59 г вуглеводів, 59 г жирів та 39 г білків) не впливав на середнє значення АUC у порівнянні з прийомом лікарського засобу натще. При цьому  $C_{\max}$  зменшилася на 54 %, а  $T_{\max}$  збільшився на 1–2 години.

#### Розподіл

Зворотне зв'язування з білками плазми людини становило 99,4 % для акалабрутинібу та 98,8 % для АСР-5862. Середнє співвідношення концентрацій у крові та плазмі *in vitro* становило 0,8 для акалабрутинібу та 0,7 для АСР-5862. Середній об'єм розподілу акалабрутинібу в рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) становив приблизно 34 л.

#### Біотрансформація/метаболізм

*In vitro* акалабрутиніб переважно метаболізується за участю ферментів CYP3A та меншою мірою – шляхом кон'югації з глутатіоном і гідролізу амідів. АСР-5862 є основним метаболітом у плазмі крові, який надалі метаболізується переважно за рахунок CYP3A-опосередкованого окиснення і середнє геометричне експозиції (АUC) якого приблизно в 2–3 рази більше, ніж акалабрутинібу. АСР-5862 приблизно на 50 % менш ефективно пригнічує ТКБ, ніж акалабрутиніб.

Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що акалабрутиніб не інгібує CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 або UGT2B7 у клінічно значущих концентраціях і навряд чи вплине на кліренс субстратів цих CYP.

Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що АСР-5862 не інгібує CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 або UGT2B7 у клінічно значущих концентраціях і його вплив на кліренс субстратів цих CYP є малоймовірним.

#### Взаємодія з транспортними білками

Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що акалабрутиніб і АСР-5862 є субстратами P-gp і BCRP. Однак малоймовірно, що супутнє застосування з інгібіторами BCRP призведе до клінічно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами. Супутнє застосування з інгібітором OATP1B1/1B3 (600 мг рифампіцину, одноразова доза) призводило до збільшення  $C_{\max}$  і АUC акалабрутинібу в 1,2 і 1,4 раза ( $N = 24$ , здорові добровольці) відповідно, що не є клінічно значущим.

Акалабрутиніб і АСР-5862 не інгібують P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 та MATE2-K у клінічно значущих концентраціях. У клінічно значущих концентраціях акалабрутиніб може інгібувати BCRP у кишечнику, тоді як АСР-5862 може інгібувати MATE1 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Акалабрутиніб не інгібує MATE1, а АСР-5862 не інгібує BCRP у клінічно значущих концентраціях.

#### Виведення

Після одноразового перорального прийому акалабрутинібу в дозі 100 мг період його напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становив 1,4 години.  $t_{1/2}$  активного метаболіту АСР-5862 становив приблизно 6,6 години.

Середній уявний пероральний кліренс (CL/F) у пацієнтів із В-клітинними лімфопроліферативними захворюваннями становив 134 л/год і 22 л/год для акалабрутинібу та АСР-5862 відповідно.

Після одноразового прийому здоровими добровольцями 100 мг акалабрутинібу, міченого радіоактивним ізотопом [ $^{14}\text{C}$ ], 84 % прийнятої дози виводилося з фекаліями, 12 % – з сечею; менше 2 % виводилося в незміненому вигляді.

#### Особливі категорії пацієнтів

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, вік ( $> 18$  років), стать, раса (європеїдна раса, афроамериканці) і маса тіла пацієнта не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику акалабрутинібу та його активного метаболіту АСР-5862.

#### *Педіатрична популяція*

Фармакокінетичні дослідження лікарського засобу Калквенс за участю пацієнтів віком до 18 років не проводилися.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Акалабрутиніб виводиться із сечею у мінімальному об'ємі. Дослідження фармакокінетики за участю пацієнтів із нирковою недостатністю не проводилися.

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено клінічно значущих відмінностей щодо фармакокінетики між 408 пацієнтами з легкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) від 60 до 89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), 109 пацієнтами з помірною нирковою недостатністю (рШКФ від 30 до 59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та 192 пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ більше або дорівнює 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Фармакокінетика акалабрутинібу не вивчалась у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ  $< 29$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та пацієнтів з нирковою недостатністю, які потребували проведення діалізу. У клінічні дослідження не включалися пацієнти з рівнем креатиніну у 2,5 раза більшим за встановлену ВМН (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Акалабрутиніб метаболізується у печінці. У спеціальних дослідженнях фармакокінетики акалабрутинібу у пацієнтів з легкою ( $n = 6$ , клас А за класифікацією Чайлда – П'ю), помірною ( $n = 6$ , клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) та тяжкою ( $n = 8$ , клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю (ПН) було відзначено збільшення АUC відповідно у 1,9, 1,5 і 5,3 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки ( $n = 6$ ). Проте не було виявлено значущих змін з точки зору виведення лікарського засобу у пацієнтів з помірною ПН, тому її вплив, імовірно, був недооцінений у цьому дослідженні. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено клінічно значущих відмінностей між пацієнтами з легкою ( $n = 79$ ) або помірною печінковою недостатністю ( $n = 6$ ) (з концентрацією білірубину в 1,5–3 рази більшою за ВМН при будь-якій активності АСТ) та пацієнтами з нормальною функцією печінки ( $n = 613$ ) (з концентрацією загального білірубину та активністю АСТ в межах ВМН) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ).

Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами Р-глікопротеїну (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

#### **Діючі речовини, які можуть призводити до підвищення концентрації акалабрутинібу в плазмі крові**

*Інгібітори CYP3A/P-gp*

Супутнє застосування акалабрутинібу із сильним інгібітором CYP3A/P-gr (200 мг ітраконазолу один раз на добу протягом 5 днів) у здорових добровольців (n = 17) призводило до збільшення  $C_{max}$  акалабрутинібу в 3,9 раза, а AUC – у 5 разів.

Слід уникати супутнього застосування із сильними інгібіторами CYP3A/P-gr. Потрібно тимчасово припинити терапію лікарським засобом Калквенс, якщо передбачається короткочасне застосування сильних інгібіторів CYP3A/P-gr (наприклад кетоконазолу, коніваптану, кларитроміцину, індинавіру, ітраконазолу, ритонавіру, теллапревіру, позаконазолу, вориконазолу) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування лікарського засобу з помірними інгібіторами CYP3A (400 мг флуконазолу як одноразова доза або 200 мг ізавуконазолу в режимі повторюваного дозування протягом 5 діб) у здорових добровольців збільшувало  $C_{max}$  і AUC акалабрутинібу від 1,4 до 2 разів, тоді як  $C_{max}$  і AUC його активного метаболіту ACP-5862 зменшилися від 0,65 раза до 0,88 раза порівняно з тим, коли акалабрутиніб застосовувався окремо. У разі застосування комбінації з помірними інгібіторами CYP3A корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів з метою виявлення побічних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Діючі речовини, які можуть призводити до зниження концентрації акалабрутинібу в плазмі крові

##### *Індуктори CYP3A*

Супутнє застосування акалабрутинібу із сильним індуктором CYP3A (600 мг рифампіцину один раз на добу протягом 9 днів) у здорових добровольців (n = 24) призводило до зменшення  $C_{max}$  акалабрутинібу на 68 %, а AUC – на 77 %.

Слід уникати супутнього застосування із сильними індукторами активності CYP3A (наприклад фенітоїном, рифампіцином, карбамазепіном). Слід уникати супутнього застосування звіробою, оскільки він може непередбачувано знизити концентрацію акалабрутинібу в плазмі крові.

##### *Лікарські засоби, що знижують кислотність шлункового соку*

Не спостерігалося клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці акалабрутинібу при одночасному застосуванні 100 мг акалабрутинібу в лікарській формі таблеток з інгібітором протонної помпи (20 мг рабепразолу двічі на добу протягом 3 днів). Таблетки акалабрутинібу можна застосовувати разом із лікарськими засобами, що знижують кислотність шлункового соку (інгібітори протонної помпи, антагоністи  $H_2$ -рецепторів, антацидні лікарські засоби), на відміну від капсул акалабрутинібу, при застосуванні яких спостерігається погіршення всмоктування у разі застосування лікарських засобів, що знижують кислотність шлункового соку.

#### Діючі речовини, концентрація яких в плазмі крові може змінюватися через застосування лікарського засобу Калквенс

##### *Субстрати CYP3A*

На підставі даних досліджень *in vitro* не можна виключити, що акалабрутиніб інгібує CYP3A4 у кишечнику та може збільшувати експозицію субстратів CYP3A4, чутливих до метаболізму CYP3A, в кишечнику. Слід дотримуватися обережності при супутньому застосуванні акалабрутинібу з пероральними субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном (таких як циклоспорин, ерготамін, пімозид).

##### *Вплив акалабрутинібу на субстрати CYP1A2*

Дослідження *in vitro* свідчать про те, що акалабрутиніб індукує CYP1A2. Супутнє застосування акалабрутинібу із субстратами CYP1A2 (наприклад з теофіліном, кофеїном) може знизити їхню експозицію.

#### *Вплив акалабрутинібу та його активного метаболіту ACP-5862 на систему транспорту лікарського засобу*

При супутньому застосуванні субстратів білка резистентності раку молочної залози (BCRP)

(наприклад метотрексату) акалабрутиніб може збільшувати їхню експозицію через пригнічення цього білка в кишечнику (див. розділ «Фармакокінетика»). Щоб звести до мінімуму можливість взаємодії у шлунково-кишковому тракті, пероральні субстрати BCRP з вузьким терапевтичним діапазоном, такі як метотрексат, слід приймати принаймні за 6 годин до або після прийому акалабрутинібу.

АСР-5862 може збільшувати експозицію субстратів білка екструзії лікарських засобів та токсинів 1 (MATE1) (наприклад метформіну) при їх супутньому застосуванні через пригнічення MATE1 (див. розділ «Фармакокінетика»). У разі супутнього прийому лікарських засобів з MATE1-залежним розподілом (наприклад метформіну) необхідне ретельне спостереження за станом пацієнта щодо виявлення змін переносимості внаслідок підвищення експозиції супутнього лікарського засобу на тлі прийому лікарського засобу Калквенс.

### ***Особливості застосування.***

#### **Кровотечі**

У пацієнтів із гемобластозами, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію та в комбінації з обінутузумабом, спостерігалися масивні кровотечі, в тому числі кровотечі з ураженням центральної нервової системи та шлунково-кишкові кровотечі, деякі з летальним наслідком. Ці кровотечі спостерігалися як у пацієнтів із тромбоцитопенією, так і без неї. Загалом менш тяжкі кровотечі включали утворення синців і петехій (див. розділ «Побічні реакції»).

Механізм розвитку кровотеч до кінця не вивчений.

У пацієнтів, які приймають антитромботичні лікарські засоби, може бути підвищений ризик розвитку кровотеч. У разі необхідності одночасного застосування акалабрутинібу та антитромботичних препаратів це слід робити з обережністю, а пацієнти повинні перебувати під пильним медичним наглядом для виявлення можливих ознак кровотеч. Варфарин або інші антагоністи вітаміну К не слід приймати одночасно з лікарським засобом Калквенс.

Слід враховувати користь та ризики тимчасового припинення прийому лікарського засобу Калквенс на період щонайменше 3 днів до та після хірургічного втручання.

#### **Інфекції**

У пацієнтів із гемобластозами, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію та в комбінації з обінутузумабом, спостерігалися інфекції (бактеріальні, вірусні або грибові) тяжкого ступеня, включаючи летальні. Ці інфекції переважно виникали при відсутності нейтропенії 3 або 4 ступеня тяжкості, при цьому нейтропенічна інфекція спостерігалася у 1,9 % пацієнтів. Спостерігалися випадки інфекцій, спричинених реактивацією вірусу гепатиту В (ВГВ), оперізуючого герпесу, аспергільозом, а також випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (див. розділ «Побічні реакції»).

#### ***Реактивація вірусів***

У пацієнтів, які отримували Калквенс, спостерігалися випадки реактивації вірусу гепатиту В. До початку отримання лікарського засобу Калквенс повинен бути встановлений статус вірусу гепатиту В (ВГВ). Пацієнтам із позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В перед початком лікування слід проконсультуватися з гепатологами. Стан таких пацієнтів слід контролювати і лікувати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

У пацієнтів, які отримували Калквенс на тлі попередньої або супутньої імуносупресивної терапії, спостерігалися випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), деякі з летальними наслідками. Лікарям слід враховувати ризик розвитку ПМЛ при диференціальній діагностиці пацієнтів з новими неврологічними, когнітивними або поведінковими ознаками чи симптомами або на тлі їх погіршення. У разі підозри на розвиток ПМЛ слід провести відповідні діагностичні обстеження та призупинити терапію лікарським засобом Калквенс доти, доки наявність ПМЛ не буде виключена. При наявності будь-яких сумнівів слід розглянути можливість направлення до невролога та проведення відповідних

діагностичних обстежень на ПМЛ, включаючи МРТ, бажано з контрастуванням, аналіз спинномозкової рідини (СМР) на ДНК JC-вірусу (поліомавірус) і повторні неврологічні обстеження.

Для пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення опортуністичних інфекцій слід розглянути можливість проведення профілактичних заходів. Стан пацієнтів слід контролювати для виявлення ознак і симптомів інфекції та проводити необхідну терапію відповідно до прийнятої практики.

#### Цитопенія

У пацієнтів із гемобластозами, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію та в комбінації з обінутузумабом, спостерігалися випадки цитопенії 3 або 4 ступеня тяжкості, включаючи нейтропенію, анемію та тромбоцитопенію, зумовлені лікуванням. Слід виконувати розгорнуті аналізи крові відповідно до медичних показань (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Інші первинні злоякісні новоутворення

У пацієнтів із гемобластозами, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію та в комбінації з обінутузумабом, спостерігалися інші первинні злоякісні новоутворення, включаючи шкірні та не пов'язані зі шкірою злоякісні новоутворення. Часто спостерігалися випадки розвитку раку шкіри. Слід спостерігати за станом пацієнтів стосовно розвитку раку шкіри та рекомендувати пацієнтам уникати тривалого перебування на сонці (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Фібриляція передсердь

У пацієнтів із гемобластозами, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію та в комбінації з обінутузумабом, спостерігалася фібриляція/мерехтіння передсердь. Стан пацієнтів слід контролювати з метою виявлення симптомів фібриляції та мерехтіння передсердь (таких як пальпітація, запаморочення, непритомність, біль у грудній клітці, задишка) і проводити ЕКГ відповідно до медичних показань (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких на тлі терапії лікарським засобом Калквенс розвивається фібриляція передсердь, слід провести ретельну оцінку ризику розвитку тромбоемболічної хвороби. Для пацієнтів з високим ризиком розвитку тромбоемболічної хвороби слід розглянути проведення ретельно контрольованої терапії антикоагулянтами й альтернативні лікарському засобу Калквенс варіанти терапії.

#### Інші лікарські засоби

Супутнє застосування сильних інгібіторів СYP3A з лікарським засобом Калквенс призводить до збільшення експозиції акалабрутинібу в плазмі крові та, відповідно, підвищує ризик токсичності. І навпаки, супутнє застосування індукторів СYP3A призводить до зменшення експозиції лікарського засобу Калквенс у плазмі крові, тому існує ризик недостатньої ефективності лікування. Слід уникати супутнього застосування із сильними інгібіторами СYP3A. Потрібно тимчасово припинити терапію лікарським засобом Калквенс, якщо передбачається короткочасне застосування таких інгібіторів (наприклад протиінфекційних препаратів упродовж не більше семи днів). За станом пацієнтів, які приймають помірний інгібітор СYP3A, слід уважно спостерігати з метою виявлення ознак токсичності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати супутнього застосування із сильними індукторами СYP3A4 через ризик недостатньої ефективності лікування.

#### Калквенс містить натрій

В 1 дозі цього лікарського засобу міститься менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто його можна вважати таким, що не містить натрію.



*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жінки зі збереженим репродуктивним потенціалом

Жінкам зі збереженим репродуктивним потенціалом рекомендується уникати вагітності під час терапії лікарським засобом Калквенс.

Застосування у період вагітності

Дані щодо застосування акалабрутинібу вагітними жінками відсутні або обмежені. Результати досліджень на тваринах свідчать про те, що експозиція акалабрутинібу під час вагітності може становити небезпеку для плода. У щурів спостерігалася дистоція (важкі або тривалі пологи), а введення вагітним кролям призводило до сповільнення росту плода.

Калквенс не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування саме акалабрутинібом.

Застосування у період годування груддю

Невідомо, чи потрапляє акалабрутиніб у грудне молоко людини. Дані щодо впливу акалабрутинібу на дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, або на вироблення грудного молока відсутні. Акалабрутиніб та його активний метаболіт були виявлені у грудному молоці щурів. Неможливо виключити ризик для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Жінкам рекомендується уникати годування груддю на період прийому лікарського засобу Калквенс і протягом 2 днів після отримання останньої дози.

Фертильність

Дані щодо впливу лікарського засобу Калквенс на репродуктивну функцію людини відсутні. Результати доклінічного дослідження акалабрутинібу на самцях і самицях щурів не показали негативного впливу на їхню репродуктивну функцію.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб Калквенс не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Однак під час терапії акалабрутинібом можуть виникати стомлюваність та запаморочення, і при наявності цих симптомів пацієнтам слід порадити не керувати автомобілем та не працювати з іншими механізмами, доки симптоми не зникнуть.

***Спосіб застосування та дози.***

Цей лікарський засіб має призначатися і застосовуватися лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Дозування

Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування обінутузумабу в інструкції для медичного застосування обінутузумабу.

Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин.

Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятного токсичного ефекту.

Корекція дози

*Побічні реакції*

Рекомендації з корекції дози лікарського засобу Калквенс при побічних реакціях 3 ступеня тяжкості та вище наведені в таблиці 9.

*Таблиця 9. Рекомендації з корекції дози у разі виникнення побічних реакцій\**

| <i>Побічна реакція</i> | <i>Частота</i> | <i>Модифікація дози</i> |
|------------------------|----------------|-------------------------|
|------------------------|----------------|-------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                        |                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                        | <i>виникнення побічної реакції</i> | (Початкова доза = 100 мг приблизно кожні 12 годин)                                                                                                                                                                                          |
| Тромбоцитопенія 3 ступеня тяжкості з кровотечею,<br>Тромбоцитопенія 4 ступеня тяжкості<br>або<br>Нейтропенія 4 ступеня тяжкості тривалістю більше 7 днів<br><br>Негематологічна токсичність 3 ступеня тяжкості та вище | Вперше або вдруге                  | Тимчасово припиніть терапію лікарським засобом Калквенс.<br>Після зменшення токсичного ефекту до 1 ступеня тяжкості або вихідного рівня терапію лікарським засобом Калквенс можна продовжити в дозі 100 мг кожні 12 годин.                  |
|                                                                                                                                                                                                                        | Втретє                             | Тимчасово припиніть терапію лікарським засобом Калквенс.<br>Після зменшення токсичного ефекту до 1 ступеня тяжкості або вихідного рівня терапію лікарським засобом Калквенс можна продовжити зі зменшенням дози до 100 мг один раз на добу. |
|                                                                                                                                                                                                                        | Вчетверте                          | Повністю припиніть терапію лікарським засобом Калквенс.                                                                                                                                                                                     |

\* Класифікація побічних реакцій згідно з версією 4.03 Загальних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку США (NCI CTCAE).

#### *Взаємодії*

Рекомендації щодо застосування лікарського засобу Калквенс з інгібіторами або індукторами CYP3A наведено в таблиці 10 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Таблиця 10. Застосування з інгібіторами або індукторами CYP3A*

|                         | <i>Супутній лікарський засіб</i> | <i>Рекомендації щодо застосування лікарського засобу Калквенс</i>                                                                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Інгібітори CYP3A</i> | Сильний інгібітор CYP3A          | Уникайте супутнього застосування.<br>Тимчасово припиніть терапію лікарським засобом Калквенс, якщо передбачається короткочасне застосування таких лікарських засобів (наприклад протиінфекційних, упродовж не більше семи днів). |
|                         | Помірний інгібітор CYP3A         | Корекція дози не потрібна. Контролюйте стан пацієнтів з метою виявлення побічних реакцій у разі прийому помірних інгібіторів CYP3A.                                                                                              |
|                         | Слабкий інгібітор CYP3A          | Корекція дози не потрібна.                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Індуктори CYP3A</i>  | Сильний індуктор CYP3A           | Уникайте супутнього застосування.                                                                                                                                                                                                |

Таблетки акалабрутинібу можна застосовувати разом із лікарськими засобами, що знижують кислотність шлункового соку (інгібітори протонної помпи, антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, антацидні лікарські засоби), на відміну від капсул акалабрутинібу, при застосуванні яких спостерігається погіршення всмоктування у разі застосування лікарських засобів, що знижують кислотність шлункового соку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Пропуск прийому дози лікарського засобу

Якщо пацієнт пропустив прийом лікарського засобу Калквенс на більш ніж 3 години, наступну дозу лікарського засобу слід прийняти в наступний звичайний запланований час. Не слід

приймати додаткову дозу лікарського засобу для компенсації пропущеної дози.

### Особливі категорії пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам похилого віку (понад 65 років) не потрібна корекція дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Спеціальні дослідження застосування лікарського засобу за участю пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. У клінічні дослідження лікарського засобу Калквенс включалися пацієнти з легкою або помірною нирковою недостатністю. Пацієнтам з легкою або помірною нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв) не потрібна корекція дози. Необхідно підтримувати належну гідратацію і періодично контролювати рівень креатиніну в сироватці крові. Калквенс слід призначати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв), тільки якщо потенційна користь є більшою за ризик, і такі пацієнти потребують ретельного спостереження з метою виявлення ознак токсичності. Відсутні дані стосовно пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтів, які перебували на діалізі (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю (клас А або В за класифікацією Чайлда – П'ю або при концентрації загального білірубину, в 1,5–3 рази вищій за верхню межу норми [ВМН], при будь-якій активності АСТ) не потрібна корекція дози. Проте пацієнти з помірною печінковою недостатністю потребують ретельного спостереження з метою виявлення ознак токсичності. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Калквенс пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю або при концентрації загального білірубину, в 3 рази вищій за ВМН, при будь-якій активності АСТ) (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Пацієнти з серцевими захворюваннями тяжкого ступеня*

У клінічні дослідження лікарського засобу Калквенс не включали пацієнтів із серцевими захворюваннями тяжкого ступеня.

### Спосіб застосування

Лікарський засіб Калквенс призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, приблизно в один і той же час доби та незалежно від прийому їжі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Таблетки не слід розжовувати, подрібнювати, розчиняти у рідині або розділяти.

#### *Діти*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Калквенс дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

### ***Передозування.***

Симптоми і специфічне лікування передозування акалабрутинібом не визначені. У разі передозування пацієнти повинні перебувати під пильним медичним наглядом для виявлення можливих ознак або симптомів побічних реакцій і, якщо потрібно, отримувати симптоматичне лікування.

### ***Побічні реакції.***

▼ Лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко виявляти нову інформацію щодо безпеки. Фахівців галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

### Резюме профілю безпеки

Найбільш частими ( $\geq 20$  %) побічними реакціями (ПР) будь-якого ступеня, про які

повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7 %), головний біль (37,8 %), діарея (36,7 %), утворення синців (34,1 %), м'язово-скелетний біль (33,1 %), нудота (21,7 %), втомлюваність (21,3 %), кашель (21 %) і висип (20,3 %). Найбільш частими ( $\geq 5$  %) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6 %), лейкопенія (14,3 %), нейтропенія (14,2 %) та анемія (7,8 %).

Найбільш частими ( $\geq 20$  %) ПР будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 223 пацієнтів, які отримували Калквенс у складі комбінованої терапії, були інфекція (74 %), м'язово-скелетний біль (44,8 %), діарея (43,9 %), головний біль (43 %), лейкопенія (31,8 %), нейтропенія (31,8 %), кашель (30,5 %), втомлюваність (30,5 %), артралгія (26,9 %), нудота (26,9 %), запаморочення (23,8 %) і запор (20,2 %). Найбільш частими ( $\geq 5$  %) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були лейкопенія (30 %), нейтропенія (30 %), інфекція (21,5 %), тромбоцитопенія (9 %) та анемія (5,8 %).

#### Зведена таблиця побічних реакцій

Нижче наведено перелік побічних реакцій (ПР), про які повідомлялось у ході клінічних досліджень, проведених за участю пацієнтів, які отримували Калквенс для лікування гемобластозів. Середня тривалість лікування лікарським засобом Калквенс у наборі об'єднаних даних становила 26,2 місяця.

Побічні реакції наведено за класами систем органів відповідно до Медичного словника з питань регуляторної діяльності (MedDRA). У межах кожного класу систем органів побічні реакції наведено у порядку зменшення частоти. Категорії частоти ПР представлено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних). У межах кожної категорії частоти побічні реакції представлено у порядку зменшення серйозності.

*Таблиця 11. Побічні реакції\* у пацієнтів із гемобластозами, які отримували монотерапію акалабрутинібом (n = 1040)*

| <i>КСО за MedDRA</i>                                      | <i>Термін за MedDRA</i>                                                            | <i>Загальна частота виникнення побічних реакцій (усіх ступенів за СТСАЕ)</i> | <i>Частота виникнення побічних реакцій 3 ступеня тяжкості та вище за СТСАЕ<sup>†</sup></i> |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Інфекційні та паразитарні захворювання</i>             | Інфекція верхніх дихальних шляхів                                                  | Дуже часто (22 %)                                                            | 0,8 %                                                                                      |
|                                                           | Синусит                                                                            | Дуже часто (10,7%)                                                           | 0,3 %                                                                                      |
|                                                           | Пневмонія                                                                          | Часто (8,7 %)                                                                | 5,1 %                                                                                      |
|                                                           | Інфекції сечовивідних шляхів                                                       | Часто (8,5 %)                                                                | 1,5 %                                                                                      |
|                                                           | Назофарингіт                                                                       | Часто (7,4 %)                                                                | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Бронхіт                                                                            | Часто (7,6 %)                                                                | 0,3 %                                                                                      |
|                                                           | Герпесвірусні інфекції <sup>†</sup>                                                | Часто (5,9 %)                                                                | 0,7 %                                                                                      |
|                                                           | Аспергіллез <sup>†</sup>                                                           | Нечасто (0,5 %)                                                              | 0,4 %                                                                                      |
|                                                           | Реактивація гепатиту В                                                             | Нечасто (0,1 %)                                                              | 0,1 %                                                                                      |
| <i>Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення</i> | Інше первинне злоякісне новоутворення <sup>†</sup>                                 | Дуже часто (12,2 %)                                                          | 4,1 %                                                                                      |
|                                                           | Немеланомний рак шкіри <sup>†</sup>                                                | Часто (6,6 %)                                                                | 0,5 %                                                                                      |
|                                                           | Інше первинне злоякісне новоутворення (крім немеланомного раку шкіри) <sup>†</sup> | Часто (6,5 %)                                                                | 3,8 %                                                                                      |
|                                                           |                                                                                    |                                                                              |                                                                                            |
| <i>Порушення з боку крові та лімфатичної</i>              | Нейтропенія <sup>†</sup>                                                           | Дуже часто (15,7 %)                                                          | 14,2 %                                                                                     |
|                                                           | Анемія <sup>†</sup>                                                                | Дуже часто (13,8 %)                                                          | 7,8 %                                                                                      |
|                                                           | Тромбоцитопенія <sup>†</sup>                                                       | Часто (8,9 %)                                                                | 4,8 %                                                                                      |

|                                                                             |                                                        |                     |        |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|--------|
| <i>системи</i>                                                              | Лімфоцитоз                                             | Нечасто (0,3 %)     | 0,2 %  |
| <i>Порушення з боку обміну речовин та харчування</i>                        | Синдром лізису пухлини <sup>±</sup>                    | Нечасто (0,5 %)     | 0,4 %  |
| <i>Порушення з боку нервової системи</i>                                    | Головний біль                                          | Дуже часто (37,8 %) | 1,1 %  |
|                                                                             | Запаморочення                                          | Дуже часто (13,4 %) | 0,2 %  |
| <i>Порушення з боку серця</i>                                               | Фібриляція/мерехтіння передсердь <sup>†</sup>          | Часто (4,4 %)       | 1,3 %  |
| <i>Порушення з боку судин</i>                                               | Утворення синців <sup>†</sup>                          | Дуже часто (34,1 %) | 0 %    |
|                                                                             | Забої                                                  | Дуже часто (21,7 %) | 0 %    |
|                                                                             | Петехії                                                | Дуже часто (10,7 %) | 0 %    |
|                                                                             | Екхімози                                               | Часто (6,3 %)       | 0 %    |
|                                                                             | Кровотеча/гематома <sup>†</sup>                        | Дуже часто (12,6 %) | 1,8 %  |
|                                                                             | Шлунково-кишкова кровотеча                             | Часто (2,3 %)       | 0,6 %  |
|                                                                             | Внутрішньочерепний крововилив                          | Часто (1 %)         | 0,5 %  |
|                                                                             | Гіпертонія <sup>†</sup>                                | Часто (7,6 %)       | 3,5 %  |
|                                                                             | Носова кровотеча                                       | Часто (7 %)         | 0,3 %  |
| <i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>                           | Діарея                                                 | Дуже часто (36,7 %) | 2,6 %  |
|                                                                             | Нудота                                                 | Дуже часто (21,7 %) | 1,2 %  |
|                                                                             | Запор                                                  | Дуже часто (14,5 %) | 0,1 %  |
|                                                                             | Блювання                                               | Дуже часто (13,3 %) | 0,9 %  |
|                                                                             | Біль у животі <sup>†</sup>                             | Дуже часто (12,5 %) | 1 %    |
| <i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>                      | Висип <sup>†</sup>                                     | Дуже часто (20,3 %) | 0,6 %  |
| <i>Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>      | М'язово-скелетний біль <sup>†</sup>                    | Дуже часто (33,1 %) | 1,5 %  |
|                                                                             | Артралгія                                              | Дуже часто (19,1 %) | 0,7 %  |
| <i>Загальні розлади та реакції в місці введення</i>                         | Втомлюваність                                          | Дуже часто (21,3 %) | 1,7 %  |
|                                                                             | Астенія                                                | Часто (5,3 %)       | 0,8 %  |
| <i>Відхилення від норми<sup>¶</sup> (Виявлені за результатами аналізів)</i> | Зниження рівня гемоглобіну <sup>§</sup>                | Дуже часто (42,6 %) | 10,1 % |
|                                                                             | Зниження абсолютної кількості нейтрофілів <sup>§</sup> | Дуже часто (41,8 %) | 20,7 % |
|                                                                             | Зниження кількості тромбоцитів <sup>§</sup>            | Дуже часто (31,1 %) | 6,9 %  |

\* За класифікацією побічних реакцій згідно з версією 4.03 Загальних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку США (NCI CTCAE).

<sup>†</sup> Включає багато термінів, що позначають побічні реакції на лікарські засоби.

<sup>±</sup> У групі акалабрутинібу в дослідженні ASCEND був зареєстрований один випадок розвитку синдрому лізису пухлини, зумовленого прийомом лікарського засобу.

<sup>§</sup> Представляє частоту відхилень лабораторних показників, а не частоту зареєстрованих побічних реакцій.

<sup>¶</sup> Представлені як ступені відхилення від норми згідно з CTCAE.

Таблиця 12. Побічні реакції\* у пацієнтів із гемобластозами, які отримували комбіновану терапію акалабрутинібом (n = 223)

| <i>КСО за MedDRA</i>                                      | <i>Термін за MedDRA</i>                                                             | <i>Загальна частота виникнення побічних реакцій (усіх ступенів за СТСАЕ)</i> | <i>Частота виникнення побічних реакцій 3 ступеня тяжкості та вище за СТСАЕ<sup>†</sup></i> |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Інфекційні та паразитарні захворювання</i>             | Інфекція верхніх дихальних шляхів                                                   | Дуже часто (31,4 %)                                                          | 1,8 %                                                                                      |
|                                                           | Синусит                                                                             | Дуже часто (15,2 %)                                                          | 0,4 %                                                                                      |
|                                                           | Назофарингіт                                                                        | Дуже часто (13,5 %)                                                          | 0,4 %                                                                                      |
|                                                           | Інфекції сечовивідних шляхів                                                        | Дуже часто (13 %)                                                            | 0,9 %                                                                                      |
|                                                           | Пневмонія                                                                           | Дуже часто (10,8 %)                                                          | 5,4 %                                                                                      |
|                                                           | Бронхіт                                                                             | Часто (9,9 %)                                                                | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Герпесвірусні інфекції <sup>†</sup>                                                 | Часто (6,7 %)                                                                | 1,3 %                                                                                      |
|                                                           | Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія                                       | Нечасто (0,4 %)                                                              | 0,4 %                                                                                      |
|                                                           | Реактивація гепатиту В                                                              | Нечасто (0,9 %)                                                              | 0,1 %                                                                                      |
|                                                           | Аспергільоз <sup>†</sup>                                                            | Дуже рідко (0 %)                                                             | 0 %                                                                                        |
| <i>Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення</i> | Інше первинне злоякісне новоутворення <sup>†</sup>                                  | Дуже часто (13 %)                                                            | 4,0 %                                                                                      |
|                                                           | Немеланомний рак шкіри <sup>†</sup>                                                 | Часто (7,6 %)                                                                | 0,4 %                                                                                      |
|                                                           | Друге первинне злоякісне новоутворення (крім немеланомного раку шкіри) <sup>†</sup> | Часто (6,3 %)                                                                | 3,6 %                                                                                      |
|                                                           |                                                                                     |                                                                              |                                                                                            |
| <i>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</i>      | Нейтропенія <sup>†</sup>                                                            | Дуже часто (31,8 %)                                                          | 30 %                                                                                       |
|                                                           | Тромбоцитопенія <sup>†</sup>                                                        | Дуже часто (13,9 %)                                                          | 9 %                                                                                        |
|                                                           | Анемія <sup>†</sup>                                                                 | Дуже часто (11,7 %)                                                          | 5,8 %                                                                                      |
|                                                           | Лімфоцитоз                                                                          | Нечасто (0,4 %)                                                              | 0,4 %                                                                                      |
| <i>Порушення з боку обміну речовин та харчування</i>      | Синдром лізису пухлини <sup>±</sup>                                                 | Нечасто (1,8 %)                                                              | 1,3 %                                                                                      |
| <i>Порушення з боку нервової системи</i>                  | Головний біль                                                                       | Дуже часто (43 %)                                                            | 0,9 %                                                                                      |
|                                                           | Запаморочення                                                                       | Дуже часто (23,8 %)                                                          | 0 %                                                                                        |
| <i>Порушення з боку серця</i>                             | Фібриляція/мерехтіння передсердь <sup>†</sup>                                       | Часто (3,1 %)                                                                | 0,9 %                                                                                      |
| <i>Порушення з боку судин</i>                             | Утворення синців <sup>†</sup>                                                       | Дуже часто (38,6 %)                                                          | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Забой                                                                               | Дуже часто (27,4 %)                                                          | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Петехії                                                                             | Дуже часто (11,2 %)                                                          | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Екхімози                                                                            | Часто (3,1 %)                                                                | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Кровотеча/гематома <sup>†</sup>                                                     | Дуже часто (17,5 %)                                                          | 1,3 %                                                                                      |
|                                                           | Шлунково-кишкова кровотеча                                                          | Часто (3,6 %)                                                                | 0,9 %                                                                                      |
|                                                           | Внутрішньочерепний крововилив                                                       | Нечасто (0,9 %)                                                              | 0 %                                                                                        |
| <i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>         | Гіпертонія <sup>†</sup>                                                             | Дуже часто (13,5 %)                                                          | 3,6 %                                                                                      |
|                                                           | Носова кровотеча                                                                    | Часто (8,5 %)                                                                | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Діарея                                                                              | Дуже часто (43,9 %)                                                          | 4,5 %                                                                                      |
|                                                           | Нудота                                                                              | Дуже часто (26,9 %)                                                          | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Запор                                                                               | Дуже часто (20,2 %)                                                          | 0 %                                                                                        |
|                                                           | Бльовання                                                                           | Дуже часто (19,3 %)                                                          | 0,9 %                                                                                      |
|                                                           | Біль у животі <sup>†</sup>                                                          | Дуже часто (14,8 %)                                                          | 1,3 %                                                                                      |

|                                                                       |                                                        |                     |        |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|--------|
| Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини                       | Висип <sup>†</sup>                                     | Дуже часто (30,9 %) | 1,8 %  |
| Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини       | М'язово-скелетний біль <sup>†</sup>                    | Дуже часто (44,8 %) | 2,2 %  |
|                                                                       | Артралгія                                              | Дуже часто (26,9 %) | 1,3 %  |
| Загальні розлади та реакції в місці введення                          | Втомлюваність                                          | Дуже часто (30,5 %) | 1,8 %  |
|                                                                       | Астенія                                                | Часто (7,6 %)       | 0,4 %  |
| Відхилення від норми <sup>¶</sup> (виявлені за результатами аналізів) | Зниження абсолютної кількості нейтрофілів <sup>§</sup> | Дуже часто (57,4 %) | 35 %   |
|                                                                       | Зниження кількості тромбоцитів <sup>§</sup>            | Дуже часто (46,2 %) | 10,8 % |
|                                                                       | Зниження рівня гемоглобіну <sup>§</sup>                | Дуже часто (43,9 %) | 9 %    |

\* За класифікацією побічних реакцій згідно з версією 4.03 Загальних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку США (NCI CTCAE).

<sup>†</sup> Включає багато термінів, що позначають побічні реакції на лікарські засоби.

<sup>±</sup> У групі акалабрутинібу в дослідженні ASCEND був зареєстрований один випадок розвитку синдрому лізису пухлини, зумовленого прийомом лікарського засобу.

<sup>§</sup> Представляє частоту відхилень лабораторних показників, а не частоту зареєстрованих побічних реакцій.

<sup>¶</sup> Представлені як ступені відхилення від норми згідно з CTCAE.

#### Опис окремих побічних реакцій

##### *Зниження дози або припинення терапії внаслідок розвитку побічних реакцій*

Із 1040 пацієнтів, які отримували Калквенс як монотерапію, 9,3 % припинили терапію внаслідок розвитку побічних реакцій. Основні побічні реакції включали пневмонію, тромбоцитопенію та діарею. 4,2 % пацієнтів потребували зменшення дози лікарського засобу у зв'язку з розвитком побічних реакцій. Основні побічні реакції включали реактивацію вірусу гепатиту В, сепсис та діарею.

Із 223 пацієнтів, які отримували Калквенс у складі комбінованої терапії, 10,8 % припинили терапію внаслідок розвитку побічних реакцій. Основні побічні реакції включали пневмонію, тромбоцитопенію та діарею. 6,7 % пацієнтів потребували зменшення дози лікарського засобу у зв'язку з розвитком побічних реакцій. Основні побічні реакції включали нейтропенію, діарею та блювання.

##### *Пацієнти літнього віку*

Із 1040 учасників клінічних досліджень застосування лікарського засобу Калквенс як монотерапії 41 % становили пацієнти віком понад 65 років та віком до 75 років, а 22 % – віком понад 75 років. Клінічно значущих відмінностей з точки зору безпеки або ефективності терапії між пацієнтами віком понад 65 років та молодшими пацієнтами виявлено не було.

Із 223 пацієнтів, які були учасниками клінічних досліджень застосування лікарського засобу Калквенс у комбінації з обінутумабом, 47 % були віком понад 65 років та віком до 75 років, а 26 % – віком понад 75 років. Клінічно значущих відмінностей з точки зору безпеки або ефективності терапії між пацієнтами віком понад 65 років та молодшими пацієнтами виявлено не було.

#### Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

***Термін придатності.***

36 місяців.

***Умови зберігання.***

Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Упаковка.***

По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці або по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці.

***Категорія відпуску.***

За рецептом.

***Виробник.***

АстраЗенека АБ/AstraZeneca AB.

***Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.***

Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція/Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden.

**Дата останнього перегляду.** 12.07.2024