Инструкция по применению
Калквенс Капсулы 100 мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швеция
Производитель: AstraZeneca
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Акалабрутиниб
Количество в упаковке: 60



Описание

Твердые капсулы размером № 1, состоящие из непрозрачной крышечки синего цвета и непрозрачного корпуса жёлтого цвета с надписью "ACA l00mg", нанесенной черными чернилами.

Действующее вещество

Акалабрутиниб

Состав

В одной капсуле содержится: Действующее вещество: акалабрутиниб 100 мг Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная 66 мг, крахмал прежелатинизированный 66 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А 6 мг, магния стеарат 2 мг, твердая желатиновая оболочка капсулы: желатин1 74,16 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,46 мг, индиготин - FD&amp,C Blue 2 0,21 мг, титана диоксид 1,17 мг, чернила для нанесения надписи на оболочку капсулы: 0,15 мг, шеллак глазуревидный - 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле 0,104 мг, краситель железа оксид черный 0,043 мг, пропиленгликоль 0,002 мг, аммиак водный 28 % 0,000002 мг. 1 Содержит в среднем 14,5 % воды.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетика акалабрутиниба и его активного метаболита ACP-5862 была изучена в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. В диапазоне доз от 75 до 250 мг фармакокинетические показатели дозозависимы, а фармакокинетические показатели акалабрутиниба и ACP-5862 практически линейны. По данным популяционного моделирования фармакокинетики, фармакокинетические показатели акалабрутиниба и ACP-5862 у пациентов с различными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями существенно не различаются. У пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (в том числе, мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) и хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ)) геометрическое среднее суточной площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC24h) для акалабрутиниба и ACP-5862 составило 1893 нг х ч /мл и 4091 нг х ч/мл, а максимальная концентрация акалабрутиниба в плазме (Cmax) - 466 нг/мл и 420 нг/мл, соответственно, при приеме препарата в рекомендуемой дозе 100 мг 2 раза в сутки. Абсорбция Медиана времени до достижения максимальной концентрации акалабрутиниба и ACP-5862 в плазме (Tmax) составила 0,75 ч и 1 ч, соответственно. Абсолютная биодоступность препарата Калквенс составила 25%. Распределение Обратимое связывание с белками плазмы человека составило 97,5% для акалабрутиниба и 98,6% для ACP-5862. Среднее соотношение концентраций в крови и плазме in vitro составило 0,8 для акалабрутиниба и 0,7 для ACP-5862. Средний объем распределения акалабрутиниба в равновесном состоянии (Vss) - приблизительно 34 л. Метаболизм In vitro акалабрутиниб преимущественно подвергается метаболизму с участием изоферментов цитохрома CYP3A и в меньшей степени - посредством конъюгации с глутатионом и гидролиза амида. ACP-5862 является основным метаболитом в плазме крови, среднее геометрическое значение площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) которого приблизительно в 2-3 раза выше, чем акалабрутиниба. ACP-5862 приблизительно на 50% менее эффективно ингибирует ТКБ, чем акалабрутиниб. В условиях in vitro акалабрутиниб является слабым ингибитором изоферментов цитохрома CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2C9, но не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 и UGT2B7. ACP-5862 является слабым ингибитором изоферментов цитохрома CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, но не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4/5 UGT1A1 и UGT2B7 в условиях in vitro. акалабрутиниб является слабым индуктором мРНК изоферментов цитохрома CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4, ACP-5862 является слабым индуктором изоферментов цитохрома CYP3A4. Взаимодействие с транспортными белками В условиях in vitro акалабрутиниб и его активный метаболит ACP-5862 являются субстратами гликопротеина Р (P-gp) и белка резистентности рака молочной

железы (BCRP). акалабрутиниб не является субстратом транспортных белков почечного захвата OAT1, OAT3 и OCT2, или транспортных белков печеночного захвата OATP1B1 и OATP1B3 в условиях in vitro. ACP-5862 не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3. Акалабрутиниб и ACP-5862 не ингибируют P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2-K при клинически значимых концентрациях. Акалабрутиниб может ингибировать BCRP в кишечнике и увеличивать экспозицию его субстратов при совместном применении, при этом ACP-5862 может ингибировать MATE1 при клинически значимых концентрациях (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), акалабрутиниб не ингибирует MATE1, а ACP-5862 не ингибирует BCRP при клинически значимых концентрациях. Выведение При однократном приеме внутрь 100 мг акалабрутиниба, медиана периода полувыведения (11 /2) для акалабрутиниба составила 0,9 (от 0,6 до 2.8) ч, для ACP-5862 - 6,9 (от 2,7 до 9,1) ч. Средний установленный клиренс акалабрутиниба и ACP-5862 (CL/F) составил 70 л/ч и 13 л/ч, соответственно, по данным популяционного фармакокинетического анализа, у здоровых добровольцев и пациентов отмечались одинаковые фармакокинетические параметры. При однократном приеме здоровыми добровольцами 100 мг акалабрутиниба, меченного радиоактивным изотопом 14C, 84% принятой дозы выводилось через кишечник, 12% - через почки, и менее 2% выводилось в неизмененном виде через кишечник и через почки. Фармакокинетика у особых групп пациентов По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст, пол, расовая принадлежность (европеоидная раса, афроамериканцы) и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику акалабрутиниба и его активного метаболита ACP-5862. Пациенты с нарушением функции почек По данным популяционного фармакокинетического анализа, не было выявлено существенных различий фармакокинетических показателей при сравнении 433 пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до 89 мл/мин/1,73м2 согласно Уравнению модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD)), 110 пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м2) и 204 пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ не менее 90 мл/мин/1, 73м2). Фармакокинетика акалабрутиниба не изучалась у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ менее 29 мл/мин/1,73м2), а также с нарушением функции почек, требующим проведения диализа. В клинические исследования не включались пациенты с концентрацией креатинина более чем в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы (ВГН) (см. раздел "Способ применения и дозы"). Пациенты с нарушением функции печени Акалабрутиниб подвергается метаболизму в печени. В исследовании, посвященном изучению фармакокинетики акалабрутиниба при нарушении функции печени, у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=6, класс А по Чайлд-Пью), средней степени тяжести

(n=6, класс B по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (n=8, класс C по Чайлд-Пью) было отмечено увеличение AUC в 1,9, 1,5 и 5,3 раза соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=6). Поданным популяционного фармакокинетического анализа, не было выявлено значимых клинических различий у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=79) или средней степени тяжести (n=6) (концентрация билирубина 1,5-3 х ВГН при любой активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=651) (концентрация общего билирубина и активность АСТ в пределах ВГН).

Показания

- Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома у взрослых пациентов. - Мантийноклеточная лимфома у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Калквенс следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Дозы Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом. Информация о дозировании обинутузумаба приведена в Инструкции по применению этого препарата. Мантийноклеточная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки. Интервал между приемом доз должен составлять примерно 12 часов. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пропуск приема дозы препарата Если пациент пропустил прием препарата Калквенс более чем на 3 часа, следующую дозу препарата следует принять в следующее обычное запланированное время. Не следует принимать дополнительную капсулу препарата для компенсации пропущенной дозы. Коррекция дозы Нежелательные реакции Рекомендации по коррекции дозы препарата Калквенс при нежелательных реакциях 3 степени тяжести и выше приведены в Таблице 1. Следует временно приостановить терапию препаратом Калквенс для устранения негематологических нежелательных реакций 3 степени тяжести и выше, тромбоцитопении 3 степени тяжести со значимым кровотечением, тромбоцитопении 4 степени тяжести или нейтропении 4 степени тяжести длительностью более 7 дней. После разрешения нежелательной реакции до 1 степени тяжести или до исходного уровня следует возобновить терапию, следуя рекомендациям в Таблице 1. Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях1 Возникновение нежелательной реакции Изменение дозы Начальная доза - 100 мг 2 раза в сутки 1-ый

и 2-ой раз Возобновить терапию в дозе 100 мг два раза в сутки 3-ий раз Возобновить терапию в дозе 100 мг в сутки 4-ый раз Прекратить терапию препаратом Калквенс 1 Классификация нежелательных реакций согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)). Таблица 2. Применение с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома CYP3A и препаратами, снижающими кислотность желудочного сока Сопутствующая терапия Рекомендации по применению препарата Калквенс Ингибиторы CYP3A Мощный ингибитор CYP3A Рассмотреть альтернативные методы терапии или вести тщательное наблюдение за пациентом с целью мониторирования развития нежелательных реакций Индукторы CYP3A Мощный индуктор CYP3A Рассмотреть альтернативные методы терапии. Если применение мощного индуктора CYP3A необходимо, рекомендуется увеличить дозу препарата Калквенс до 200 мг 2 раза в сутки Препараты, снижающие кислотность желудочного сока Ингибиторы протонного насоса Следует избегать совместного применения Антагонисты H2-рецепторов гистамина Следует принимать препарат Калквенс за 2 ч до применения антагониста H2-рецепторов гистамина Антациды Принимать препараты с интервалом, не менее 2- х ч Способ применения Капсулы препарата Калквенс следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Капсулу не следует разжевывать, растворять или открывать. Применение у особых групп пациентов Пациенты пожилого возраста (&ge, 65 лет) Не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста (см. раздел "Фармакокинетика"). Нарушение функции почек Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (рСКФ не менее 30 мл/мин/1,73м2 согласно MDRD). Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ менее 29 мл/мин/1,73м2), а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались (см. раздел "Фармакокинетика"). Нарушение функции печени Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести коррекция дозы не требуется (класс А или В по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина 1,5- 3 х ВГН при любой активности АСТ). Применение препарата Калквенс у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина > 3 х ВГН при любой активности АСТ) не рекомендуется (см. раздел "Фармакокинетика"). Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не включались в клинические исследования препарата Калквенс. Дети и подростки Безопасность и эффективность применения препарата Калквенс у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акалабрутинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. - Детский возраст до 18 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Препарат Калквенс не следует применять во время беременности, и женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Калквенс. Исходя из результатов исследований на животных, при приеме акалабрутиниба во время беременности возможен риск для плода. Имеющихся клинических данных о применении препарата Калквенс у беременных женщин недостаточно, чтобы говорить о риске крупных врожденных дефектов и выкидышей в связи с терапией препаратом. Введение акалабрутиниба беременным кроликам в дозах, обеспечивающей в 4 раза более высокую экспозицию (AUC) по сравнению с таковой при применении препарата в рекомендованной дозе у человека, было связано с замедлением темпа роста плода. Дистопия была отмечена в исследовании на крысах, с введением препарата на протяжении беременности начиная с момента имплантации, родов и лактации в дозах, обеспечивающих в 2,3 раза более высокую экспозицию по сравнению с таковой при применении препарата в рекомендованной дозе у человека. Грудное вскармливание Нет данных о том, что акалабрутиниб выделяется с грудным молоком. Нет данных о влиянии акалабрутиниба на младенцев, получающих грудное вскармливание, или на выработку грудного молока. акалабрутиниб и его активный метаболит присутствовали в молоке лактирующих крыс. Риск для ребенка, получающего грудное вскармливание, не исключается. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание в период приема препарата Калквенс и в течение 2 суток после приема последней дозы препарата. Фертильность Нет данных о влиянии препарата Калквенс на фертильность у людей. В ходе доклинических исследований акалабрутиниба не было обнаружено нежелательного влияния препарата на показатели фертильности у самцов и самок крыс.

Побочные действия

Профиль безопасности Общий профиль безопасности акалабрутиниба основан на данных 1040 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию акалабрутинибом. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (&ge, 20%) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов, получавших акалабрутиниб, были инфекция, головная боль, диарея, кровоподтеки, боль в мышцах и костях, тошнота, утомляемость и сыпь. Наиболее частыми (&ge, 5%) нежелательными лекарственными реакциями &ge, 3 степени тяжести были инфекция

(17,6%), нейтропения (14,2%) и анемия (7,8%). Из-за развития нежелательных явлений у 4,2% пациентов доза препарата была снижена, у 9,3% пациентов терапия была прекращена. Медиана интенсивности дозы составила 98,7%. Табличный перечень нежелательных реакций Рассматриваемые ниже нежелательные лекарственные реакции были отмечены в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Калквенс в качестве монотерапии для лечения онкогематологических заболеваний. Медиана длительности терапии составила 24,6 месяцев. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам. Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Частота возникновения побочных реакций представлена в следующей градации: очень часто (&ge, 1/10), часто (&ge, 1/100, Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при монотерапии акалабрутинибом (n=1040) Системно-органный класс Термин Общая частота (реакции всех степеней тяжести по CTCAE1) Частота реакций &ge,3 степени тяжести по CTCAE1 Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Лейкопения2 Очень часто (16,2%) 14% Нейтропения Очень часто (15,7%) 14% Анемия Очень часто (13,8%) 8% Тромбоцитопения Часто (8,9%) 4,8% Нарушения со стороны сердца Мерцание /трепетание предсердий2 Часто (4,4%) 1,3% Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Очень часто (37,8%) 1,1% Головокружение Очень часто (13,4%) 0,2% Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Носовое кровотечение Часто (7,0%) 0,3% Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Диарея Очень часто (36,7%) 2,6% Тошнота Очень часто (21,7%) 1,2% Запор Очень часто (14,5%) 0,1% Боль в животе2 Очень часто (12,5%) 1% Рвота Очень часто (13,3%) 0,9% Общие расстройства и нарушения в месте введения Утомляемость Очень часто (21,3%) 2% Астения Часто (5,3%) 0,8% Нарушения со стороны обмена веществ и питания Синдром лизиса опухоли3 Нечасто (0,5%) 0,4% Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Артралгия Очень часто (19,1%) 0,7% Боль в мышцах и костях2 Очень часто (33,1%) 1,5% Инфекции и инвазии Инфекция2 Очень часто (66,7%) 18% Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования Второе первичное злокачественное новообразование2 Очень часто (12,2%) 4,1% Второе первичное злокачественное новообразование (кроме немеланомного рака кожи)2 Часто (6,5%) 3,8% Немеланомный рак кожи2 Часто (6,6%) 0,5% Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Кровоподтеки2 Очень часто (34,1%) - Сыпь2 Очень часто (20,3%) 0,6% Нарушения со стороны сосудов Кровотечение/гематома2 Очень часто (12,6%) 1,8% 1 Классификация нежелательных реакций согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)). 2 Включает множественные термины, обозначающие нежелательные

лекарственные реакции. 3 Один случай синдрома лизиса опухоли был отмечен в группе акалабрутиниба в исследовании ASCEND. Таблица 4. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие во при монотерапии акалабрутинибом (n=T040) Системно-органный класс Термин Общая частота (реакции всех степеней тяжести по CTCAE1) Частота реакций 3-4 степени тяжести по CTCAE Данные лабораторных исследований (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по CTCAE) Снижение абсолютного числа нейтрофилов Очень часто (41,8%) 20,7% Снижение концентрации гемоглобина Очень часто (42,6%) 10,1% Снижения количества тромбоцитов Очень часто (31,1%) 6,9% 1 Классификация нежелательных реакций согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)). Особые группы пациентов Пожилой возраст Из 1040 пациентов, получавших в клинических исследованиях препарат Калквенс в качестве монотерапии, 41% были в возрасте старше 65 лет и до 75 лет, 22% - в возрасте 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий эффективности и безопасности по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Действующие вещества, способные повысить концентрацию акалабрутиниба в плазме Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A При совместном применении с мощным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A (200 мг итраконазола один раз в сутки в течение 5 дней) здоровыми добровольцами (N=17) Cmax акалабрутиниба увеличивалась в 3,7 раз, а AUC - в 5,1 раз. При использовании физиологически обоснованной фармакокинетической модели (PBPK), учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит ACP-5862, со слабыми, умеренными и мощными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A существенного изменения суммарной AUC активных компонентов отмечено не было. Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными ингибиторами CYP3A. Пациенты, принимающие мощные ингибиторы CYP3A (например, кетоконазол,

кониваптан, кларитромицин, индинавир, итраконазол, ритонавир, телапревир. позаконазол, вориконазол) совместно с препаратом Калквенс, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных нежелательных реакций. Действующие вещества, способные снизить концентрацию акалабрутиниба в плазме Индукторы изофермента цитохрома CYP3A При совместном применении с мощным индуктором изофермента цитохрома CYP3A (600 мг рифампина один раз в сутки в течение 9 дней) здоровыми добровольцами (N=24) Cmax акалабрутиниба снизилась на 68%, а AUC - на 77%. При использовании PBPK с мощными индукторами изофермента цитохрома CYP3A, учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит ACP-5862, суммарная AUC активных компонентов снизилась на 21-51%. В случае моделирования с умеренным индуктором CYP3A (эфавиренз) суммарная AUC активных компонентов снизилась на 25%. Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными индукторами CYP3A (такими как фенитоин, рифампин, карбамазепин). Следует избегать совместного применения препаратов зверобоя продырявленного, которые могут непредсказуемо снижать концентрацию акалабрутиниба в плазме. Если применение мощного индуктора CYP3A необходимо, рекомендуется увеличение дозы препарата Калквенс до 200 мг 2 раза в сутки. Препараты, снижающие кислотность желудочного сока Растворимость акалабрутиниба уменьшается с увеличением pH. Сопутствующее применение акалабрутиниба с антацидом (1 г кальция карбоната) уменьшило AUC на 53% у здоровых добровольцев. Совместное применение с ингибитором протонного насоса (40 мг омепразола в течение 5 дней) уменьшило AUC акалабрутиниба на 43%. При необходимости терапии препаратами, снижающими секрецию соляной кислоты в желудке, следует рассмотреть терапию антацидом (например, кальция карбонатом) или антагонистом H2-рецепторов гистамина (например, ранитидином или фамотидином). В случае совместного применения препарата Калквенс и антацидов интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 2 ч. Следует принимать препарат Калквенс за 2 ч до применения антагониста H2-рецепторов гистамина при их совместном применении. Вследствие продолжительности эффекта ингибиторов протонного насоса, их раздельное применение с препаратом Калквенс может не устранить лекарственное взаимодействие. Действующие вещества, на концентрации которых в плазме может повлиять препарат Калквенс Субстраты изофермента цитохрома CYP3A На основании данных in vitro и при использовании PBPK, взаимодействия с субстратами CYP при клинически значимых концентрациях не ожидается (см. раздел "Фармакокинетика"). Влияние акалабрутиниб а и его активного метаболита, ЛСР-5862, на систему транспортных белков лекарственных препаратов При сопутствующем применении субстратов BCRP (например, метотрексата), акалабрутиниб может увеличить их экспозицию посредством ингибирования данного белка в кишечнике (см. раздел

"Фармакокинетика"). ACP-5862 может увеличивать экспозицию субстратов MATE1 (например, метформин) при их совместном назначении за счет ингибирования MATE1 (см. раздел "Фармакокинетика"). Влияние пищи на акалабрутиниб У здоровых добровольцев прием однократной дозы 75 мг акалабрутиниба с пищей с высоким содержанием жиров и калорий (приблизительно 918 ккал, 59 г углеводов, 59 г жира и 39 г белка) не повлиял на среднее значение AUC по сравнению с приемом препарата натощак. При этом Cmax уменьшилась на 73%, а Tmax увеличилось на 1-2 часа.

Особые указания

Геморрагические явления Серьезные геморрагические явления, включая фатальные, были отмечены у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1040), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Массивные кровотечения (кровотечения 3 степени тяжести и выше, серьезные кровотечения или кровотечения с вовлечением центральной нервной системы), зарегистрированы у 3,6% пациентов, при этом у 0,1% пациентов отмечены фатальные кровотечения. В целом, геморрагические явления, включая кровоподтеки и петехии, отмечались у 46% пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Механизм развития кровотечений до конца не изучен. У пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты или тромболитики, риск кровотечений может быть повышен. В связи с этим, пациент, получающий антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты или тромболитики, должен находиться под медицинским наблюдением для выявления признаков кровотечения. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска временного прекращения приема препарата Калквенс, как минимум, в течение 3 дней до и после хирургического вмешательства. Инфекции Серьезные инфекции (бактериальные, вирусные или грибковые), включая явления с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1040), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Инфекции 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 18% данных пациентов. Наиболее частой инфекцией 3 степени тяжести и выше была пневмония. Зарегистрированы случаи инфекций, вызванных реактивацией вируса гепатита B, аспергиллезом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. У пациентов с повышенным риском оппортунистических инфекций следует рассмотреть возможность профилактики. Следует тщательно следить за появлением признаков и симптомов инфекции и проводить необходимую терапию в соответствии с принятой практикой. Цитопения Согласно результатам лабораторных исследований, цитопения 3 и 4 степени тяжести, развившаяся на фоне терапии, включая нейтропению (21%), анемию (10%) и тромбоцитопению (7%), возникала у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1040),

получавших монотерапию препаратом Калквенс. Следует осуществлять мониторинг параметров общего анализа крови в соответствии с установленными процедурами. Второе первичное злокачественное новообразование Случаи второго первичного злокачественного новообразования, включая случаи рака помимо рака кожи, были отмечены у 12% пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1040), получавших монотерапию препаратом Калквенс. Наиболее частым вторым первичным злокачественным заболеванием был рак кожи, который был выявлен у 7% пациентов. Следует проводить наблюдение за пациентами с целью выявления развития рака кожи. Мерцательная аритмия Мерцание/трепетание предсердий 1 или 2 степени тяжести было отмечено у 3% пациентов, а 3 степени тяжести - у 1% пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Калквенс (n=1040). Следует проводить наблюдение за пациентами для выявления симптомов мерцания/трепетания предсердий (например, сердцебиение, головокружение, обморок, боль в грудной клетке, одышка), и, при необходимости, проводить электрокардиографию.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Препарат Калквенс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако во время терапии акалабрутинибом могут возникать утомляемость и головокружение, и при наличии этих симптомов пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

При температуре не выше 30 &deg,C. Хранить в местах, недоступных для детей.