

	Annex 29 to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)
--	---

## Non-Clinical Study Report

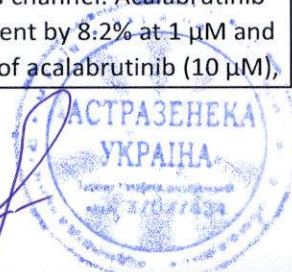
1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	CALQUENCE® (INN: Acalabrutinib maleate) 100 mg film-coated tablets
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b> <b>Other medicinal product</b> <b>Known active substance</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Changes requiring new registration</b> • <b>Changes in AS that do not result in a new AS:</b> <input checked="" type="checkbox"/> <i>different salt, ester, complex/derivative (same active moiety of molecule)</i> • <b>Change of strength, pharmaceutical form and method of administration</b> <input checked="" type="checkbox"/> <i>change or addition of new pharmaceutical form</i>
2) conducted studies	Yes
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Acalabrutinib is an inhibitor Bruton tyrosine kinase (BTK). BTK is a signaling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways that is expressed in B-cells, myeloid cells, mast cells, and platelets. BTK's role in signaling through the B-cell surface receptors results in activation of pathways necessary for B-cell trafficking, chemotaxis, and adhesion. Chronic activation of the BCR pathway is involved in the proliferation and cell survival of various B-cell malignancies. Acalabrutinib was shown to bind BTK in lymphoma cells in vitro as well as inhibit B cell receptor driven expression of CD69 in peripheral blood mononuclear cells. In vivo, acalabrutinib demonstrated tumor growth inhibition in models of mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and chronic lymphocytic leukemia.
2) secondary pharmacodynamics	Studies 840290, 840327, 100032432, and 100033052: Acalabrutinib and ACP-5862 were evaluated in radioligand binding assays across a diverse set of 80 receptors, ion channels, and transporters. ≥50% inhibition of specific ligand binding was only observed for adenosine A2A and A3 receptors and neurokinin 2 (NK2). The Ki values were all above the observed peak clinical concentrations for

Копія вірна



	<p>acalabrutinib and ACP-5862, indicating a low potential for physiologically relevant effects in patients treated with the intended clinical dose regimen.</p>
<p>3) safety pharmacology</p>	<p>Dimension of pivotal safety pharmacology studies are in line with industry standard.</p> <p><u>Central Nervous System (CNS)</u></p> <p>Study 503222: In a modified Irwin test conducted with good laboratory practice (GLP), male Sprague Dawley rats (8/group) were administered a single oral dose of acalabrutinib (30, 100, or 300 mg/kg), vehicle (0.4% hydroxypropyl methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water), or the positive control chlorpromazine (20 mg/kg). Detailed clinical signs with CNS functional assessments including sensory, motor, and behavioral endpoints and rectal temperatures were measured at predose and 1, 2, 4, 6, and 24 hours after dosing, mortality was checked twice daily, and body weight was measured predose. Acalabrutinib had no effects on neurobehavioral function or rectal temperature following a single oral administration at doses up to 300 mg/kg.</p> <p><u>Respiratory</u></p> <p>Study 503221: In a GLP study, male Sprague Dawley rats (10/group) were administered a single oral dose of acalabrutinib (30, 100, or 300 mg/kg), vehicle (0.4% hydroxypropyl methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water), or the positive control baclofen (40 mg/kg). Respiratory parameters (breathing frequency, tidal volume, minute volume, peak inspiratory flow, and peak expiratory flow) were evaluated at 30 minute intervals during the first 4 hours after dosing using head out plethysmography. Acalabrutinib had no effects on respiratory function following a single oral administration at doses up to 300 mg/kg.</p> <p><u>Cardiovascular</u></p> <p>The potential for acalabrutinib to inhibit the human ether-a-go-go related gene (hERG) potassium channel was assessed in two separate in vitro GLP studies. In one study (503219), acalabrutinib at a concentration of 10 <math>\mu</math>M showed an inhibition of 25.1% of the hERG tail current measured in HEK-293 cells stably transfected with hERG-1 cDNA. In the second study (794950), the effects of acalabrutinib (1 and 10 <math>\mu</math>M) and ACP-319 (a PI3<math>\delta</math> inhibitor; 1, 3, 10, and 30 <math>\mu</math>M) both separately and in combination on the hERG tail currents were measured in CHO-K1 cells expressing the hERG channel. Acalabrutinib alone inhibited the hERG tail current by 8.2% at 1 <math>\mu</math>M and 24.9% at 10 <math>\mu</math>M. In the presence of acalabrutinib (10 <math>\mu</math>M),</p>

Копія вірна



	<p>ACP-319 inhibited the hERG tail current in a concentration dependent manner with an IC50 value of 10.3 <math>\mu</math>M for ACP-319. The IC50 values for the inhibition of the hERG current for acalabrutinib were not determined in either study.</p> <p>Study 594019: In an in vivo GLP cardiovascular assessment study, radiotelemetry-instrumented Beagle dogs (4 males) were administered single oral doses of vehicle (0.4% hydroxypropyl methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water) and acalabrutinib (3, 10, and 30 mg/kg) per an escalating dose design with approximately 3 to 7 days between doses. Cardiovascular function assessments including heart rate, arterial blood pressure (mean, systolic, and diastolic), pulse pressure, and ECG waveforms from which ECG intervals (PR, QRS, RR, QT, and heart rate-corrected QT) were derived and body temperature were collected continuously from approximately 1 hour prior to administration of vehicle or acalabrutinib through 24 hours after dosing. Acalabrutinib had no toxicologically-significant effects on cardiovascular function following single oral doses up to 30 mg/kg in this study.</p>
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	<p>Validation report numbers: 502782, 502793, 2219-051, 2219-012, 2219-033 and 2219-017. Methods for the determination of acalabrutinib were developed in plasma from mouse, rat, dog and rabbit. Samples were prepared by protein precipitation with quantitative analysis by high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectroscopy (HPLC-MS/MS).</p>
2) absorption	<p><u>XT138100</u> - Acalabrutinib showed high passive permeability across an MDCK cell monolayer system, indicating the potential to be well absorbed from the g.i. tract.</p> <p><u>0112-0001</u> – Following single 5mg/kg oral administration, to female BALB/c mice, acalabrutinib was rapidly and extensively absorbed (Tmax 0.08h and oral bioavailability 62%).</p> <p><u>2219-003</u> – In male Sprague-Dawley rats given oral doses of 5mg/kg acalabrutinib, there was rapid absorption (Tmax 0.25h) and 21 to 23% oral bioavailability.</p> <p><u>2219-001</u> – In male Beagle dogs following single 2.5mg/kg oral doses, acalabrutinib was also rapidly absorbed (Tmax 0.5h) with an oral bioavailability of 53 to 58%.</p>

Копія вірна




	<p><u>2219-004</u> – Following single oral (2.5mg/kg) administration to cynomolgus monkeys, the T<sub>max</sub> for acalabrutinib was between 0.5 and 2h with oral bioavailability values of 6 to 10%.</p> <p>Overall, the preclinical data suggest that acalabrutinib is rapidly and extensively absorbed with oral exposure likely determined by the extent of hepatic first-pass extraction.</p>
3) distribution	<p><u>XS-0850</u> – The most appropriate measurement of the plasma protein binding of acalabrutinib was using measurement of [<sup>14</sup>C]- acalabrutinib by ultracentrifugation. Under these conditions, acalabrutinib was moderately to highly bound in plasma with fraction unbound values of 0.246, 0.08, 0.316, 0.058 and 0.025 in mouse, rat, dog monkey and human plasma, respectively. The binding to human serum albumin was also measured with a fraction unbound of 0.06. Binding to plasma proteins was essentially concentration independent.</p> <p>In the same study, the major metabolite of acalabrutinib (ACP-5862) exhibited fraction unbound values of 0.014, 0.002, 0.057 and 0.014 in mouse, rat, dog and human plasma, respectively.</p> <p><u>XS-1468</u> - The purpose of this study was to assess the protein binding of acalabrutinib (ACP-196) and ACP-5862 in mouse, rat, dog, monkey, and human plasma, human serum albumin, and <math>\alpha</math>-1-acid glycoprotein determined by ultracentrifugation in the same samples.</p> <p>The mean percentage binding of acalabrutinib at concentrations of 0.3, 1 and 3<math>\mu</math>M was 80.1, 76.8 and 76.8 in mouse, 94.3, 94.3 and 93.6 in rat, 77.4, 73.9 and 74.4 in dog, 99.0, 98.9 and 98.9 in monkey and 99.4, 99.4 and 99.4 in human, respectively. The mean percentage binding in 40mg/mL human serum albumin was 70.0, 64.4 and 60.8, respectively. In 20<math>\mu</math>M human alpha-1-acid glycoprotein, the percentage binding was 68.4, 60.6 and 54.8, respectively, whereas at 60<math>\mu</math>M the percentage binding was 84.0, 75.2 and 73.3, respectively.</p> <p>The mean percentage binding of ACP-5862 at concentrations of 0.3, 1 and 3<math>\mu</math>M was 98.6, 98.5 and 98.3 in mouse, 99.8, 99.8 and 99.8 in rat, 91.7, 90.9 and 89.7 in dog, 97.9, 97.4 and 95.9 in monkey and 98.8, 98.9 and 98.8 in human, respectively. The mean percentage binding in 40mg/mL human serum albumin was 92.1, 91.8 and 90.0, respectively. In 20<math>\mu</math>M human alpha-1-acid glycoprotein, the percentage binding was</p>

Копія вірна




	<p>78.6, 77.4 and 71.9, respectively, whereas at 60<math>\mu</math>M the percentage binding was 92.4, 92.0 and 88.4, respectively.</p> <p><u>XS-0947</u> – Acalabrutinib partitions essentially evenly between blood cells and plasma with mean blood to plasma ratios of 1.37, 0.87, 1.06, 0.83 and 0.79 in mouse, rat, dog, monkey and human blood.</p> <p><u>8338525</u>- In a quantitative whole-body autoradiography study in male Long Evans pigmented rats following single oral (100mg/kg) administration of [<sup>14</sup>C]-acalabrutinib, radioactivity was widely distributed into tissues. The highest radioactivity was observed in the large intestine, liver, uveal tract, kidney cortex, extraorbital lacrimal gland, intra-orbital lacrimal gland, kidney medulla, kidney, adrenal glands, cecum, and small intestine.</p> <p>Radioactivity was generally rapidly removed from tissues, with many tissues BLQ after 24 hour post dosing. By 168 hours post dose, all tissues were BLQ with the exception of the uveal tract in the eye.</p>
4) metabolism	<p><u>8338525, 8338256, 8340639, 8341070</u>- The metabolism profile of acalabrutinib has been evaluated in rat, dog and human following oral administration of 100mg/kg, 30mg/kg and 100mg of the [<sup>14</sup>C]-labelled material, respectively. Across the species, acalabrutinib was extensively metabolised with greater than 36 unique metabolites identified in plasma and excreta.</p> <p>The metabolism of acalabrutinib proceeds via 3 main routes: oxidative attack on the pyrrolidine ring, amide hydrolysis and glutathione conjugation.</p> <p>The major circulating components in human plasma following dosing of acalabrutinib were unchanged acalabrutinib and ACP-5862 (M27) which is formed by pyrrolidine oxidation, ring opening and rearrangement. No other significant metabolites were present in human plasma. Circulating ACP-5862 total plasma concentrations were approximately 2.7 fold higher than those of acalabrutinib based on AUC<sub>0-t</sub> comparison following 100mg acalabrutinib dosed to humans.</p> <p><u>XT134082, XT164096</u> – Using a combination of human liver microsomal studies (+/- specific CYP isoform inhibitors) and recombinant CYP studies, CYP3A4/5 was shown to be the major P450 responsible for the metabolism of both acalabrutinib and ACP-5862.</p>
5) elimination	<p><u>8338525</u> – The excretion of [<sup>14</sup>C]-acalabrutinib was studied in male and female Sprague Dawley rats following oral (100mg/kg) administration. The majority of the dose (88.</p>

Копія вірна



	<p>91%) was recovered in the faeces, mostly within the first 48 hours following administration. Urinary excretion was low (2.7-3.6%). At 96 hours post dosing, only 1% of the dose remained in the carcass.</p> <p><u>8338526</u> – Following oral (30mg/kg) administration of [<sup>14</sup>C]- acalabrutinib to male and female Beagle dogs, the majority of the dose (69-72%) was recovered in the faeces with 15% recovered in the urine.</p> <p><u>ESN0330</u> – In bile duct cannulated rats following intravenous administration, 69% of the dose was recovered in the bile. Following oral administration, 39% of the dose was recovered in the bile. In the dog, 19% was recovered in bile following oral administration.</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>At the clinical dose of 100mg acalabrutinib, the estimated unbound plasma C<sub>max</sub> values for acalabrutinib and ACP-5862 were 0.036 and 0.012<math>\mu</math>M, respectively. All IC<sub>50</sub> values in this section should be considered against these concentrations.</p> <p><u>XT135097, XT165071</u> - The direct CYP inhibitory potential of acalabrutinib (3 to 100 <math>\mu</math>M) was tested against a panel of enzyme activities. Acalabrutinib had no significant effect against CYPs 1A2, 2B6, 2C19 and 2D6 (IC<sub>50</sub>s &gt;100<math>\mu</math>M) and exhibited moderate inhibition of CYPs 2C8 (IC<sub>50</sub> 37 <math>\mu</math>M), 2C9 (IC<sub>50</sub> 28 <math>\mu</math>M) and CYP3A4/5 (IC<sub>50</sub> 57 to 69<math>\mu</math>M). ACP-5862 IC<sub>50</sub>s were all &gt;20<math>\mu</math>M with the exception of CYP2C8 and CYP2C9 where IC<sub>50</sub> values were 6.7 and 17<math>\mu</math>M, respectively. Based on 100mg administration of acalabrutinib, systemic DDIs due to direct CYP inhibition are unlikely. However, a DDI due to gut wall CYP3A4/5 inhibition cannot be ruled out.</p> <p>In time dependent CYP inhibition assays, acalabrutinib was found to be a weak time-dependent inhibitor of CYPs 2C8, 2C9 and 3A4/5. Based on PBPK modelling, acalabrutinib is not expected to increase the systemic concentrations of co-administered CYP3A4/5 substrates.</p> <p><u>XT133111, XT163068</u> - The CYP induction potential of acalabrutinib was investigated in human hepatocytes. Acalabrutinib (50 <math>\mu</math>M) caused minor increases in CYP1A2, 2B6 and CYP3A4 mRNA (up to 3-fold). ACP-5862 (50<math>\mu</math>M) caused similar increases in CYP3A4 mRNA, but no effect on CYP1A2 or 2B6. These data suggested clinically meaningful induction of hepatic CYPs and gastrointestinal CYP3A4 are unlikely with acalabrutinib.</p> <p>At the clinical dose of 100mg acalabrutinib, the estimated unbound plasma C<sub>max</sub> values for acalabrutinib and ACP-5862 were 0.036 and 0.012<math>\mu</math>M, respectively. All IC<sub>50</sub> values in this section should be considered against these concentrations.</p>

Копія вірна



XT135097, XT165071 - The direct CYP inhibitory potential of acalabrutinib (3 to 100  $\mu\text{M}$ ) was tested against a panel of enzyme activities. Acalabrutinib had no significant effect against CYPs 1A2, 2B6, 2C19 and 2D6 ( $\text{IC}_{50} > 100\mu\text{M}$ ) and exhibited moderate inhibition of CYPs 2C8 ( $\text{IC}_{50}$  37  $\mu\text{M}$ ), 2C9 ( $\text{IC}_{50}$  28  $\mu\text{M}$ ) and CYP3A4/5 ( $\text{IC}_{50}$  57 to 69  $\mu\text{M}$ ). ACP-5862  $\text{IC}_{50}$ s were all  $> 20\mu\text{M}$  with the exception of CYP2C8 and CYP2C9 where  $\text{IC}_{50}$  values were 6.7 and 17  $\mu\text{M}$ , respectively. Based on 100mg administration of acalabrutinib, systemic DDIs due to direct CYP inhibition are unlikely. However, a DDI due to gut wall CYP3A4/5 inhibition cannot be ruled out.

In time dependent CYP inhibition assays, acalabrutinib was found to be a weak time-dependent inhibitor of CYPs 2C8, 2C9 and 3A4/5. Based on PBPK modelling, acalabrutinib is not expected to increase the systemic concentrations of co-administered CYP3A4/5 substrates.

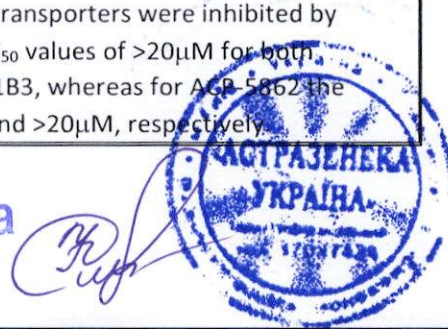
XT133111, XT163068 - The CYP induction potential of acalabrutinib was investigated in human hepatocytes. Acalabrutinib (50  $\mu\text{M}$ ) caused minor increases in CYP1A2, 2B6 and CYP3A4 mRNA (up to 3-fold). ACP-5862 (50  $\mu\text{M}$ ) caused similar increases in CYP3A4 mRNA, but no effect on CYP1A2 or 2B6. These data suggested clinically meaningful induction of hepatic CYPs and gastrointestinal CYP3A4 are unlikely with acalabrutinib.

BS001953-23 - The potential of acalabrutinib and ACP-5862 to inhibit human hepatic microsomal uridine diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) and UGT2B7 isozymes was studied. For both isoforms, the  $\text{IC}_{50}$  values were greater than 3  $\mu\text{M}$ . Therefore, under clinical conditions, acalabrutinib should not cause a systemic DDI on these two UGT isoforms.

XT138100, XT168092, XS31144 - The potential for acalabrutinib and ACP-5862 to inhibit a number of drug transporters has been investigated in relevant cell line models (Caco-2, MDCKII-BCRP or HEK293 cells expressing appropriate transporters).

Acalabrutinib inhibited MDR1 (P-glycoprotein) and BCRP with  $\text{IC}_{50}$  values of 18 and 41  $\mu\text{M}$ , respectively. The values for ACP-5862 were  $> 20$  and 6  $\mu\text{M}$ , respectively. The hepatic uptake transporters were inhibited by acalabrutinib with  $\text{IC}_{50}$  values of  $> 20\mu\text{M}$  for both OATP1B1 and OATP1B3, whereas for ACP-5862 the values were 10  $\mu\text{M}$  and  $> 20\mu\text{M}$ , respectively.

Копія вірна



	<p>Acalabrutinib was a weak inhibitor of renal drug transporters with IC<sub>50</sub> values of &gt;20, &gt;20, 59% inhibition at 20μM, &gt;3 and &gt;3μM for OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K, respectively. ACP-5862 inhibited the same transporters with IC<sub>50</sub> values of 12, &gt;20, &gt;20, 0.2 and &gt;3μM, respectively.</p> <p>Overall, the likelihood for 100mg acalabrutinib to perpetrate a transporter DDI in humans is low, with the potential exceptions of BCRP in the intestine and renal MATE1 driven by inhibition by ACP-5862.</p>
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
Dimension of pivotal toxicology studies are in line with industry standard.	
1) single-dose toxicity	No single-dose oral toxicity studies have been conducted.
2) repeated-dose toxicity	<p><u>Study title/ number: 28-day Oral Gavage Toxicity Study with ACP-196 Followed by a 4-Week Recovery Period in Male and Female Sprague Dawley Rats / 502513</u></p> <p>Acalabrutinib was administered by oral gavage at doses of 30, 100, or 300 mg/kg/day once daily for at least 28 days in Sprague Dawley rats. Mortality was observed in 3 males and 3 females at 300 mg/kg/day, and these unscheduled deaths were associated with hepatic, myocardial, and renal necrosis. Pancreatic inflammation was also observed in the males. Target organs of toxicity in the surviving rats were the liver, kidney, pancreas, and adrenals. Adverse findings in rats treated with 100 mg/kg/day included clinical signs (hunched posture, salivation, piloerection, and chromodacryorrhea), changes in hematology (↑ reticulocytes, ↑ neutrophils, and ↓ B-cells), organ weights (↓ thymus, ↓ spleen, and ↑ adrenal gland), and microscopic findings in the pancreas and kidneys.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Study title/ number: ACP-196: A 91-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period/ 2219-029</u></p> <p>Acalabrutinib was administered by oral gavage at doses of 10, 30, or 100 mg/kg/day once daily for 91 days in Sprague Dawley rats. No acalabrutinib-related mortality was observed in this study and toxicity was primarily limited to macroscopic and microscopic findings in the pancreas observed at all doses. Findings included small pancreas, hemorrhage/pigment/inflammation/fibrosis of the islets, and subacute/chronic inflammation of the exocrine pancreas. Following the 28-day recovery period, the macroscopic findings and subacute/chronic inflammation were resolved; however, the incidences of hemorrhage/pigment/inflammation/fibrosis of the islets</p>

Копія вірна






were similar to the incidences observed at the main study necropsy with slightly decreased severity.

GLP compliance: Yes

Study title/ number: ACP-196: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 4-Week Recovery Period/ 2219-084

Key Study Findings

Mortality was observed at 300 mg/kg/day during the first 2 weeks of treatment and the highest dose was decreased to 200 mg/kg/day. Additional mortality was observed in animals treated with 300/200 mg/kg/day following the dose reduction. The causes of mortality were uremia/acute kidney failure and myocardial necrosis. Organs of toxicity of acalabrutinib in surviving animals included the kidney, liver, lung, mesenteric lymph node, and pancreas.

GLP compliance: Yes

Methods:

Dose and frequency of dosing: 0, 20, 100, or 300/200\* mg/kg/day once daily for 26 weeks; 4-week recovery period.

\*Animals in the 300 mg/kg/day group were placed on a 4-day dose holiday starting on Day 10 (main study females and all toxicokinetics animals) or Day 11 (main study males), then the dose was lowered to 200 mg/kg/day starting on Day 14 or Day 15, respectively.

Route of administration: Oral gavage

Species/Strain: Rat/Wistar Han

Number/Sex/Group: Main Study: 16/sex/group

Recovery: 6/sex/group

Age: ~5.5 weeks at receipt

Satellite groups/ unique design:

Toxicokinetics: 6/sex for 0 mg/kg/day group and 14/sex/day for 20, 100, and 300/200 mg/kg/day Groups

Animals found dead or euthanized *in extremis* during the first 17 days of the study were replaced. According to the methods section, a total of 9 rats were used as replacement animals and according to the mortality results section, a total of 7 animals were replaced including 1 male prior to initiation of dosing and 6 females at 300 mg/kg/day (5 main study and 1 toxicokinetics)

Копія вірна



Study title/ number: 28-day Oral Gavage Toxicity Study with ACP-196 in Male and Female Beagle Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period/ 502515

Acalabrutinib was administered by oral gavage at doses of 3, 10, or 30 mg/kg/day once daily for at least 28 days in Beagle dogs. Hematology changes included decreases in B-cell counts in males at all doses (21-44%) and in females at 30 mg/kg/day (17-20%) compared to controls.

Organ weights were decreased in multiple organs at 30 mg/kg/day compared to controls including the spleen (↓ 13%), thymus (↓ 23%), prostate (↓ 30%), epididymides (↓ 14%), testes (↓ 12%), and ovaries (↓ 16%). Microscopic findings included lymphoid depletion in the spleen and congestion/erythrophagocytosis in the mesenteric lymph node that corresponded to a macroscopic finding of dark red discoloration observed at all doses of acalabrutinib. Increased incidences of findings in the kidney including tubular basophilia, papilla mineralization, and hyaline casts were observed in dogs treated with acalabrutinib.

GLP compliance: Yes

Study title/ number: ACP-196: A 39-Week Oral Capsule Toxicity Study in Dogs with a 4-Week Recovery Period/ 2219-098

Acalabrutinib was administered orally via gelatin capsules at doses of 10 or 30 mg/kg/day once daily for 39 weeks in Beagle dogs. Toxicities were limited to changes in clinical pathology starting by Weeks 4 or 13 and observed throughout the dosing period. Hematology changes consisted of reversible effects on red blood cell parameters including increases in mean cell volume (MCV; ↑ up to 10%) and mean cell hemoglobin (MCH; ↑ up to 6%) and decreases in mean cell hemoglobin concentration (MCHC; ↓ up to 5%) and red cell distribution width (RDW; ↓ up to 10%) in both males and females at 30 mg/kg/day compared to controls. Additionally, decreases in red cell mass (erythrocytes, hemoglobin, or hematocrit; ↓ up to 14%) were observed in females at 30 mg/kg/day compared to controls. Clinical chemistry changes included decreases in albumin in females at 30 mg/kg/day and in a single female at 10 mg/kg/day.

GLP compliance: Yes

Study title/ number: ACP-196: A 91-Day Oral Capsule Toxicity Study in Dogs with a 28- Day Recovery Period/ 2219-030

Копія вірна



	<p><u>Key Study Findings</u></p> <p>At the highest dose of 30 mg/kg/day, one female had increases in clinical chemistry parameters (ALT, alkaline phosphatase, urea nitrogen, and creatinine) and clinical signs that led to a 1-week dosing interruption of acalabrutinib (Days 46-52) in this animal. Dosing was resumed at 30 mg/kg/day and the animal finished the study.</p> <p>Organs of toxicity of acalabrutinib included the gut-associated lymphoid tissue (GALT), kidney, liver, mandibular and mesenteric lymph nodes, spleen, and thyroid/parathyroid.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Methods:</u></p> <p>Dose and frequency of dosing: 0, 5, 10, or 30 mg/kg/day once daily for 91 days; 28-day recovery period. Due to veterinary observations, one female at 30 mg/kg/day (Animal # 149) was not dosed for a 1 week period on Days 46-52.</p> <p>Route of administration: Oral capsules</p> <p>Species/Strain: Dog/Beagle</p> <p>Number/Sex/Group: Main Study: 5/sex/group Recovery: 3/sex/group</p> <p>Age: 5-6 months at receipt</p> <p>Satellite groups/ unique design: None</p>
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	<p><u>In Vitro Reverse Mutation Assay in Bacterial Cells (Ames)</u> Study title/ number: Evaluation of the Mutagenic Activity of ACP-196 in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay/503223</p> <p><u>Key Study Findings:</u></p> <p>Acalabrutinib did not increase in the number of revertant colonies in tester strains TA100, TA1535, TA 1537, and WP2 uvrA with or without metabolic activation. Tester strain TA98 increased the number of revertant colonies above the historical control data range both with and without metabolic activation in two separate experiments, but increases were less than 2-fold the concurrent control.</p> <p>Acalabrutinib was negative for mutagenicity in the reverse mutation assay.</p>

Копія вірна



	<p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Test system:</u></p> <p>Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537; Escherichia coli tester strain WP2 uvrA; tested at concentrations up to 5000 ug/plate; +/- S9 activation.</p> <p><u>Results:</u></p> <p>In tester strain TA98, acalabrutinib induced increases in the number of revertant colonies compared to the solvent control at dose levels of 3330 and 5000 ug/plate without S9-activation (up to 1.9-fold) and at 3330 ug/plate with S9-activation (up to 1.8-fold). These increases were below the criterion for a positive result for the TA98 strain of 3-fold the concurrent control used in this study. To verify these results, an additional experiment with concentrations up to 5000 ug/plate was conducted with the TA98 strain and similar results at 1000 (without S9 only) and 3330 ug/plate were observed in the second experiment. Although the increases in the number of revertant colonies were above the historical control data range in two separate experiments, since they were less than 3-fold the concurrent control they were considered to not be biologically relevant.</p> <p><u>Study title/ number:</u> Evaluation of the Ability of ACP-196 to Induce Chromosome Aberrations in Cultured Peripheral Human Lymphocytes (with Repeat Experiment)/ 503225</p> <p><u>Key Study Findings:</u></p> <p>Acalabrutinib did not induce chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes with or without metabolic activation; therefore, acalabrutinib was negative for clastogenicity in the in vitro chromosome aberrations assay.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Test system:</u></p> <p>Human peripheral blood lymphocytes; +/- S9 activation; exposure to acalabrutinib of 3, 24, or 48 hours without S9 activation and 3 hours with S9 activation; 24-48 hours fixation time; for cytogenetic assays, concentrations of up to 400 ug/mL for 3 hour exposure, 100 ug/mL for 24 hour exposure, and 150 ug/mL for 48 hour exposure</p>
--	---

Копія вірна



<p><i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)</p>	<p><u>Study title/ number: In Vivo Micronucleus Assay in Rats/ AD92XN.125M012ICH.BTL</u></p> <p><u>Key Study Findings:</u></p> <p>Acalabrutinib did not induce an increase in the incidence of micronucleated polychromatic erythrocytes; therefore, acalabrutinib was negative for micronucleus induction and <i>in vivo</i> clastogenicity.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Test system:</u></p> <p>Sprague-Dawley rats; males and females in dose range finding assay, males only in definitive assay; single oral dose of 0, 500, 1000, or 2000 mg/kg acalabrutinib; 24 hour (all doses) or 48 hour (0 and 2000 mg/kg only) bone marrow collection.</p>
<p>4) carcinogenicity:</p>	<p>Carcinogenicity studies have not been conducted and considered not required for this patient population.</p>
<p>long-term studies</p>	<p>N/A</p>
<p>short-term studies or mid-term studies</p>	<p>N/A</p>
<p>additional studies</p>	<p></p>
<p>5) reproductive and developmental toxicity:</p>	<p></p>
<p>effect on fertility and early embryonic development</p>	<p><u>Study title/ number: ACP-196: A Combination Study of Fertility and Embryo Fetal Developmental Toxicity in Rats with a Toxicokinetic Evaluation/ 2219-088</u></p> <p><u>Key Study Findings</u></p> <p>Acalabrutinib caused mortality related to kidney toxicity in males at 300 mg/kg/day. No effects on fertility or embryo-fetal development were observed at any dose level; therefore, the NOAEL for male fertility was 300 mg/kg/day and the NOAEL for female fertility and embryo-fetal toxicity was 200 mg/kg/day in rats. Exposures at these doses were approximately 18 times and 16 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC at the recommended human dose.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Methods</u></p> <p>Dose and frequency of dosing:  Males: 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day; once daily dosing starting 28 days prior to pairing through mating and post mating period (77-79 days total).</p> <p>Females: 0, 30, 100, or 200 mg/kg/day  Once daily dosing starting 14 days prior to</p>

Копія вірна



	<p>pairing through Gestation Day (GD) 17</p> <p>Route of administration: Oral gavage</p> <p>Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)</p> <p>Number/Sex/Group: 25/sex/group</p> <p>Satellite groups: Toxicokinetics: 9 males at 300 mg/kg/day administered 28 days prior to pairing through Day 28; 3 females at 0 mg/kg/day and 9 females/group at 30, 200, and 300 mg/kg/day administered from GD 6 through GD 17; females were received time-mated.</p> <p>Study design: Females were paired with males from the same treatment level until evidence of mating; maximum pairing period of 21 days (14 days with first male and 7 days with second successful male); day on which positive evidence of copulation was observed was considered GD 0; necropsy/cesarean section for females conducted on GD 20.</p> <p><u>Study title/ number: ACP-196: A Study for Effects on Embryo Fetal Development in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation/ 2219-075</u></p> <p><u>Key Study Findings</u> Acalabrutinib caused maternal toxicity at 100 and 200 mg/kg/day characterized by decreased food consumption, body weight gain, and body weight leading to mortality. Mortality was observed in all the animals in the 200 mg/kg/day group; therefore, developmental toxicity could not be assessed at this dose.</p> <p>Fetal toxicity characterized by decreased fetal body weights and delayed fetal skeletal ossification was observed at the maternally toxic dose of 100 mg/kg/day. Maternal exposures at the 100 mg/kg/day dose were approximately 4 times the human clinical exposure based on AUC at the recommended human dose.</p> <p>The NOAEL for maternal and developmental toxicity was 50 mg/kg/day in rabbits.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Methods</u> Dose and frequency of dosing: 0, 50, 100, or 200 mg/kg/day; once daily GD 6-18.</p> <p>Route of administration: Oral gavage</p> <p>Species/Strain: Rabbit/New Zealand White Hra:(NZW)SPF</p>
--	---

Копія вірна




	<p>Number/Sex/Group: 23 females/group</p> <p>Satellite groups: Toxicokinetics: 4 females/group</p> <p>Study design: Pregnant rabbits were administered acalabrutinib once daily on GD 6-18, scheduled necropsy/cesarean section conducted on GD 29.</p> <p>Due to deteriorating health, all surviving females at 200 mg/kg/day were terminated early on GD 21-23; uterine examinations and maternal necropsy were conducted but fetal evaluations were not conducted, therefore, developmental toxicity could not be assessed at 200 mg/kg/day.</p> <p><u>Study title/ number: ACP-196: A Study of Toxic Effects on Pre- and Postnatal Development, including Maternal Function in Rats/ 2219-111.</u></p> <p><u>Key study findings</u></p> <p>No effect of acalabrutinib was observed on mean body weight, body weight change, or food consumption in parental (P) females during gestation or lactation at any of the dose levels evaluated. No adverse test article-related effects were seen on clinical observations or survival in P females at 50 mg/kg.</p> <p>One P female at 100 mg/kg and 2 P females at 150 mg/kg were euthanized moribund due to fetal dystocia or incomplete delivery. Clinical signs associated with dystocia were apparent prior to euthanasia.</p> <p>Potential acalabrutinib-associated macroscopic changes in P females included red discoloration of the mandibular and/or mediastinal lymph node in all acalabrutinib treated groups. These changes may be test article-related due to involvement of both lymph nodes, however, without microscopic examination, this relationship could not be definitively evaluated.</p> <p>No acalabrutinib-related effects were observed on offspring (F1) or the F1 pups selected to continue on the study for estrous cyclicity, mating, fertility and fecundity indices, and uterine implantation evaluations.</p> <p>The NOAEL for parental females was considered to be 50 mg/kg based on the low incidence of dystocia observed at dose levels <math>\geq 100</math> mg/kg. In the offspring, the NOAEL for survival, growth, and physical and functional development was considered to be 150 mg/kg.</p> <p><u>Methods:</u></p> <p>Dose and frequency of dosing:</p>
--	--

Копія вірна




	<p>The parental (P) time-mated female rats received acalabrutinib at 0, 50, 100, or 150 mg/kg once daily via oral gavage from gestation (GD) 6 through lactation day (LD) 20. Offspring were not directly dosed but could be exposed to test material in-utero and via the milk.</p> <p>Route of administration: Oral gavage</p> <p>Species/Strain: Rat/ CD* [CrI:CD*(SD)]</p> <p>Number/Sex/Group: P = 25 females/group Toxicokinetics: first 6 P females/group</p> <p>Study design: Parental time-mated female rats received acalabrutinib once daily from GD 6 through LD 20. The effects on the pregnant/lactating female and on the development of the conceptus and the offspring from implantation through weaning were evaluated.</p> <p>Assessment of toxicity for P animals included clinical signs, body weights, and food consumption during gestation and lactation, parturition and litter data, success in rearing offspring to weaning, and anatomical pathology. Assessment for plasma levels of the test article was conducted for P females. Observations of the offspring (F1) included survival, sex, body weights, gross abnormalities, and physical development. Following weaning, selected F1 animals were observed for clinical signs, body weights, and anatomical pathology including a uterine examination. The selected F1 animals were also evaluated for growth, sexual maturation, behaviour, functional observational battery (FOB) evaluations, estrous cycle determination, reproductive performance, and fertility.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
embryotoxicity	See study 2219-088.
studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	Not conducted.
6) local tolerance	No local tolerance studies have been conducted as acalabrutinib will be administered via the oral route.
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	Antigenicity studies have not been conducted because there was no evidence of antigenicity potential of acalabrutinib in repeat-dose toxicity studies or in clinical trials.

Копія вірна





immunotoxicity	Immunotoxicity studies have not been conducted with acalabrutinib because there was no evidence of immunological effects of acalabrutinib in repeat-dose toxicity studies or in clinical trials.
mechanistic study	Mechanistic studies have not been conducted. At exposures in nonclinical species approximating the clinical exposure, the principal findings have been related to acalabrutinib pharmacology. Investigative toxicology studies of the rat-specific pancreas finding that is commonly observed with BTK inhibitors are described in Other Studies.
drug dependence	Dependence studies have not been conducted with acalabrutinib because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
toxicity of metabolites	No specific studies were conducted with acalabrutinib metabolite (ACP-5862) as the major metabolite of acalabrutinib identified in humans was present in rats and dogs after oral dosing.
toxicity of impurities	<p>Studies included a 14-day toxicology study in rats to qualify the process impurity and in vitro genetic toxicology studies of impurities.</p> <p><u>Study title/ number: ACP-196 Lot 2584-75-1: A 14-Day Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats/2219-063</u></p> <p>To qualify the process impurity, this study evaluated the toxicity of acalabrutinib containing levels of a process-related impurity (5 or 25 mg/kg/day; Lot # 2584-75-1) compared to acalabrutinib without the impurity (25 mg/kg/day) or a vehicle control administered by oral gavage for 14 days in Wistar Han rats. Assessment of toxicity included mortality, clinical observations, body weight, food consumption, ophthalmoscopic examinations, clinical and anatomic pathology, and toxicokinetics.</p> <p><u>Key study findings:</u></p> <p>There were few toxicity findings observed in this study and no test-article microscopic lesions were observed in animals treated with the acalabrutinib containing the process-related impurity (Lot # 2584-75-1). One animal treated with acalabrutinib alone at 25 mg/kg had findings in the islets of the pancreas consisting of degeneration of islet cells, haemorrhage, fibrosis, mixed cell inflammation, and pigmented macrophages.</p>

Копія вірна



Overall, the toxicology profile of acalabrutinib containing the process-related impurity and acalabrutinib alone were similar at a dose of 25 mg/kg/day for 14 days.

Study title/ number: Acalabrutinib maleate: One month oral (gavage) toxicity study in rat for impurity qualification / 1974-043

The potential toxicity of acalabrutinib maleate salt containing a process-related impurity, ACP-6169 (100 mg/kg/day; Lot E20-001836-G) compared to acalabrutinib base without the impurity (100 mg/kg/day; Lot 19600T9004), when given once daily for 28 days in Han Wistar rats. Assessment of toxicity included mortality, clinical observations, body weight, food consumption, ophthalmoscopic examinations, clinical and anatomic pathology, and toxicokinetics.

Key study findings:

The toxicity of acalabrutinib maleate with impurity and acalabrutinib base were similar at 100 mg/kg/day dose. Non-adverse pancreas finding characterised by pancreatic islet hemorrhage/inflammation/fibrosis/intrahistocytic pigment were noted in both acalabrutinib maleate with impurity and acalabrutinib base. There was no difference in the nature of the pancreas microscopic findings between these two groups.

Overall, once daily administration of acalabrutinib maleate or acalabrutinib base at 100 mg/kg/day to male and female rats for 28 days was well-tolerated with no adverse findings in any parameter evaluated. The safety profiles of acalabrutinib maleate spiked with ACP-6169 and acalabrutinib base were comparable.

Genetic Toxicology Studies with Impurities

Multiple in vitro bacterial reverse mutation assays (studies AE24KN.5021CH.BTL, AE38BU.5020081CH.BTL, AE28XD.5020051CH.BTL and AE25YJ.5020051CH.BTL) and an in vitro chromosomal aberrations assay (study AE24KN.3411CH.BTL) were conducted to assess the potential for the impurities to induce genotoxicity. All specified impurities in these studies were negative for mutagenic potential.

One process-related substance was found to be mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation assay (study AE44YR.5020051CH.BTL), which is appropriately controlled at release of acalabrutinib drug substance.

Genetic Toxicology Studies with N-nitrosamine impurities

The potential mutagenicity of ACP-7341 and ACP-7512, two nitrosamine impurities, was evaluated in the Ames test (Studies AME01126; AME01626 and AME01415). The design of Ames tests for these impurities was optimised to increase the detection of the potential

Копія вірна



	<p>mutagenic/carcinogenic activity of N-nitrosamines. As such, potential mutagenicity of these N-nitrosamines was evaluated in the presence of rat and hamster metabolic activators (S9-mix). Mutagenicity of ACP-7512 (Study AME01126) was assessed in the presence of hamster and rat S9 mix in a single Ames assay. The same strategy was used for mutagenicity evaluation of ACP-7341, however assessments in the presence of hamster (Study AME01626) and rat (Study AME01415) S9 mix were conducted in two separate Ames assays. ACP-7341 and ACP-7512, were not mutagenic in Ames tests optimised for the detection of potential mutagenicity of N-nitrosamines.</p> <p><u>Impurity Qualification</u></p> <p>During the nonclinical safety program, qualification of process-related substances, impurities, and degradants was performed in compliance with guidance related to the quality of drug substance and drug product (ICH Q3A(R2), ICH Q3B(R2)) as well as guidance on assessment and control of mutagenic impurities (ICH M7). The modified Ames tests for mutagenic assessment of N-nitrosamines were conducted in compliance with the OECD 471 guidelines.</p> <p>Toxicology batches of acalabrutinib maleate have contained relevant amounts of related substances (process impurities and degradants) to support their qualification during the general toxicity program. Where necessary, in vitro and in vivo studies have been conducted to achieve desired qualification levels for certain impurities. N-nitrosamine impurities were not mutagenic in the presence or absence of hamster or rat S9 mix.</p> <p>Therefore, all specified impurities have been qualified and support the proposed drug substance and drug product specification.</p>
other	<p><u>Pancreas</u></p> <p>Several investigative GLP toxicology studies in the rat up to 13 weeks in duration (studies 2219-010, 2219-041 and 2219-050) were conducted to provide information about a pancreas finding in rats with similar histological features to an age-, gender-, and strain related background lesion known in this species.</p> <p>Microscopic pancreas findings in male and female Sprague-Dawley rats and in male Wistar Han rats after treatment with acalabrutinib included haemorrhage/pigment/ inflammation/fibrosis of the islets and subacute/chronic inflammation of the exocrine pancreas. The islet findings in acalabrutinib-treated rats showed a similar gender, and strain predisposition as has been reported for the spontaneous background lesion.</p>

Копія вірна




	<p>The pancreas findings in rats are considered a non-adverse exacerbation of spontaneous background lesions in a predisposed species, and not relevant to human risk assessment. Pancreas findings have not been observed with acalabrutinib treatment in other nonclinical test species.</p> <p><u>Phototoxicity</u></p> <p>Phototoxicity evaluations were performed using the standard GLP study in NIH-3T3 mouse fibroblasts (study 9316-101051). In addition, a GLP photo-Ames assay was performed (study 503224). To meet a CHMP recommendation in the EMA Assessment Report (EMA/H/C/005299/0000) the phototoxic potential of acalabrutinib was assessed in a modified in vitro 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) study with adjusted wavelengths (Study 20266648).</p> <p>The results of the 3T3 assay were positive only at concentrations well above the clinical C<sub>max</sub> (i.e. 51-fold higher than total C<sub>max</sub> in patients at the intended therapeutic dose). The results of the photo-Ames assay were negative. Acalabrutinib did not demonstrate phototoxicity in an assay conducted in full compliance with ICHS10 guidance.</p>
5. Conclusions on non-clinical study	<p>The nonclinical development program for acalabrutinib was conducted in various cellular assay systems, and in the mouse, rat, rabbit, and dog, to evaluate the pharmacology, pharmacokinetics, general toxicology, reproductive and developmental effects, and the genotoxic potential of acalabrutinib.</p> <p>Acalabrutinib and its active metabolite ACP-5862 inhibited BTK with IC<sub>50</sub> values of 3.0 nM and 5.0 nM, respectively. Covalent binding for BTK was demonstrated in adenosine triphosphate (ATP) competition assays and data from the BTK-wild type compared to the BTK Cys481Ser mutant confirmed that acalabrutinib and ACP-5862 bind covalently to C481 in the ATP pocket of BTK. In the kinase selectivity screens, compared to the inhibition of BTK at 1 μM, acalabrutinib and/or ACP-5862 showed &gt;65% inhibition for BMX, BRK (PTK6), ERBB2, ERBB4, LIMK1, MEK5, TEC, and TXK based on K<sub>d</sub> values.</p> <p>The in vitro activity of acalabrutinib and ACP-5862 on BTK in cells was evaluated in Ramos B lymphoma cells, human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and human whole blood. Both acalabrutinib and ACP-5862 showed binding to BTK in the Ramos (Burkitt's lymphoma) cell line, with a 3-fold difference between acalabrutinib (EC<sub>50</sub>=13 nM) and ACP-5862 (EC<sub>50</sub>=39 nM).</p>

Копія вірна



Acalabrutinib and ACP-5862 inhibited BCR-mediated CD69 up regulation in both PBMCs and whole blood with EC50 values ranging from 6 nM to 64 nM and 4-fold and 7-fold greater potency with acalabrutinib in PBMCs and whole blood, respectively. The effects of acalabrutinib on CD86 and CD69 cell surface expression in gated B cells were evaluated following ex vivo B cell activation in splenocytes from mice administered a single oral dose of acalabrutinib. The ED50 of acalabrutinib administered orally ranges between 0.34 and 1.8 mg/kg for the inhibition of CD86 expression and 0.16 and 1.3 mg/kg for the inhibition of CD69 expression. Additionally, the in vivo activity of acalabrutinib against malignant B cells was assessed in human xenograft models in mice. Treatment with acalabrutinib at a dose of 12.5 mg/kg twice daily (BID) resulted in tumor growth inhibition in models of diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma.

Other pharmacology studies compared the effects of acalabrutinib and ibrutinib on other types of immune cells and platelet function and thrombus formation. In studies conducted to compare the effects of acalabrutinib and ibrutinib on T cells and natural killer (NK) cells, results showed that while ibrutinib had multiple effects including decreases in T helper cell development, NK cytolytic function, and IFN $\gamma$  production in CD8 T cells, acalabrutinib had either no effect or modest effects on T cells and NK cells. Based on the results of the in vitro and in vivo assays evaluating and comparing the effects of acalabrutinib and ibrutinib on platelet function, acalabrutinib appears to have fewer effects than ibrutinib on platelets in aggregometry assays and in a humanized mouse model of thrombus formation.

Safety pharmacology studies assessed the effects of acalabrutinib on the cardiovascular, central nervous system (CNS), and respiratory function. Following single oral doses, acalabrutinib had no toxicologically-significant effects on cardiovascular function in a cardiovascular study in telemetered dogs, and had no effects on neurobehavioral function, rectal temperature, or respiratory function in CNS and respiratory studies conducted in male rats.

Acalabrutinib appears to be well absorbed from the g.i. tract following oral administration. Both acalabrutinib and ACP-5862 bound to protein in the plasma of various species in a concentration-independent manner. The fraction unbound was 0.025 for acalabrutinib and 0.014 for ACP-5862. Acalabrutinib partitioned essentially evenly between blood and plasma with human blood to plasma ratio of 0.79. In a quantitative whole-body autoradiography study in rats following a single oral

Копія вірна



administration of radiolabeled acalabrutinib, the drug was widely distributed with the highest radioactivity observed in the large intestine, liver, uveal tract, kidney cortex, extraorbital lacrimal gland, intra-orbital lacrimal gland, kidney medulla, kidney, adrenal glands, cecum, and small intestine. Acalabrutinib was extensively metabolized with primary metabolites representing pyrrolidine ring oxidation, glutathione conjugation, amide hydrolysis, N-dealkylation, and alkyne hydration. Pyrrolidine ring oxidation is the major metabolic pathway with the active metabolite ACP-5862 observed in all species tested. Elimination studies showed that acalabrutinib was mainly excreted through the fecal route in both rats (~90%) and dogs (~70%) with some elimination through the urine (~3% in rats and ~15% in dogs).

Repeat-dose toxicology studies were conducted to assess the chronic toxicity of acalabrutinib. While acalabrutinib is clinically administered twice daily as flat dose (mg) in patients, acalabrutinib was administered once daily in mg/kg in rats and dogs. Sprague-Dawley rats were administered doses up to 300 mg/kg in the 26-week study and Beagle dogs were administered doses up to 30 mg/kg in the 91-day (3-month) and 39-week studies. The studies were conducted using the oral route of administration, which is consistent with the intended clinical route of administration.

In rats, the effects of acalabrutinib on T-cell dependent antigen responses (TDAR) were evaluated in the 91-day (primary TDAR) and in the 26-week (secondary (recall) TDAR) studies. The primary TDAR response (as measured by the generation of IgM antibody to keyhole limpet hemocyanin (KLH)) was mildly diminished at sporadic timepoints in males and females. The secondary TDAR response (anti-KLH IgG antibodies) was only sporadically statistically significantly decreased in females. There was no other evidence to suggest the TDAR findings were biologically or pathologically relevant.

In the 26-week study in rats, acalabrutinib was administered by oral gavage at 0, 20, 100, or 300/200 mg/kg/day once daily with a 4-week recovery period. The highest dose was initially 300 mg/kg/day; however, mortality was observed at 300 mg/kg/day during the first 2 weeks of treatment and the highest dose was decreased to 200 mg/kg/day. Additional mortality was observed in animals treated with 300/200 mg/kg/day following the dose reduction. Findings in animals with early mortality included clinical signs of decreased activity, rapid or difficulty breathing, ataxia, hunched posture, pale skin, discolored skin, skin cold to touch, thin vocalization, and/or hypersensitive to touch, and body weight loss.

Копія вірна



Marked increases in urea nitrogen, creatinine, potassium, and phosphorus with moderate decreases in sodium, chloride, and total protein indicated severe renal insufficiency and injury and correlated with tubular degeneration/necrosis in the kidney. Other microscopic findings in these animals included hepatocyte degeneration/necrosis in the liver, and hemorrhage/inflammation/necrosis in the heart. The causes of mortality were determined to be uremia/acute kidney failure and myocardial necrosis. In surviving animals, clinical pathology changes included increases in lymphocytes, monocytes, total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea nitrogen, and creatinine, and decreases in triglycerides. The organs of toxicity of acalabrutinib in surviving animals included the kidney, liver, lung, mesenteric lymph node, and pancreas.

In the 39-week study in dogs, acalabrutinib was administered orally via gelatin capsules at doses of 0, 10, or 30 mg/kg/day once daily for 39 weeks with a 4-week recovery period. Toxicities were limited to changes in clinical pathology consisting of reversible effects on red blood cell parameters including decreases in red cell mass and decreases in albumin. Acalabrutinib produced more toxicity in the 3-month (91-day) dog study when administered at doses of 0, 5, 10, or 30 mg/kg/day for 91-days with a 28-day recovery period. At the highest dose of 30 mg/kg/day, one female had increases in clinical chemistry parameters (ALT, alkaline phosphatase, urea nitrogen, and creatinine) and clinical signs that lead to a 1-week dosing interruption of acalabrutinib (Days 46-52) in this animal. Dosing was resumed at 30 mg/kg/day and the animal finished the study. Decreased body weight and food consumption were observed in females at all doses compared to vehicle controls. Hematology changes were consistent with the findings in the 9-month study and included decreases in red cell mass (erythrocytes, hemoglobin, and hematocrit) with corresponding increases in mean cell volume (MCV) and reticulocytes. Organs of toxicity of acalabrutinib observed in the 91-day study included the gut-associated lymphoid tissue (GALT), kidney, liver, mandibular and mesenteric lymph nodes, spleen, and thyroid/parathyroid.

A combination fertility and embryo-fetal development study was conducted in rats with acalabrutinib administered once daily at doses of 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day starting 28 days prior to pairing through mating and a postmating period (77-79 days total) in males and at doses of 0, 30, 100, or 200 mg/kg/day starting 14 days prior to pairing through Gestation Day (GD) 17 in females. No effects on fertility or embryo-fetal

Копія вірна



	Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	---

## Звіт про доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	КАЛКВЕНС® (МНН: акалабрутинібу малеат) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</b> <b>Інший лікарський засіб</b> <b>Відома діюча речовина</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Зміни, які вимагають нової реєстрації</b> • <b>Зміни в реєстраційному посвідченні, які не вимагають отримання нового реєстраційного посвідчення</b> <input checked="" type="checkbox"/> <i>інша сіль</i> , ефір, комплекс/похідна сполука (незмінна активна речовина) • <b>Зміна дозування, лікарської форми та способу введення</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Зміна або додавання нової лікарської форми</b>
2) проведені дослідження	Так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Акалабрутиніб — це інгібітор тирозинкінази Брутона (ТКБ). ТКБ — це сигнальна молекула шляхів В-клітинного рецептора (BCR), що розпізнає антиген, та рецептора цитокінів, що експресується у В-клітинах, мієлоїдних клітинах, опасистих клітинах і тромбоцитах. Роль ТКБ у передачі сигналів через поверхневі рецептори В-клітин призводить до активації шляхів, необхідних для В-клітинної міграції, хемотаксису та адгезії. Постійна активація шляху ТКБ бере участь у проліферації та виживанні клітин при різних злоякісних новоутвореннях В-клітин. Було показано, що акалабрутиніб зв'язує ТКБ в клітинах лімфоми <i>in vitro</i> , а також інгібує експресію CD69, зумовлену рецепторами В-клітин, в мононуклеарних клітинах периферичної крові. <i>In vivo</i> акалабрутиніб продемонстрував пригнічення росту пухлини в моделях мантийноклітинної лімфоми, дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми та хронічного лімфоцитарного лейкозу.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження 840290, 840327, 100032432 та 100033052: Акалабрутиніб та АСР-5862 оцінювали у радіолігандних аналізах із застосуванням різноманітного набору з 80 рецепторів, іонних каналів та транспортерів. $\geq 50\%$ інгібування специфічного зв'язування з лігандом спостерігалось лише для аденозинових рецепторів A2A та A3 та нейрокініну 2 (NK2). Всі значення $K_i$ були вище від спостережуваних пікових клінічних концентрацій

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО





	акалабрутинібу та АСП-5862, що вказує на низький потенціал фізіологічно значущих ефектів у пацієнтів, які отримували лікування за передбаченою клінічною схемою дозування.
3) фармакологія безпеки	<p>Параметри опорних клінічних досліджень фармакології безпеки відповідають галузевим стандартам.</p> <p><u>Центральна нервова система (ЦНС)</u></p> <p>Дослідження 503222: У модифікованому тесті Ірвіна, проведеному відповідно до належної лабораторної практики (GLP), самцям щурів лінії Спраг-Доулі (8/група) вводили одноразову пероральну дозу акалабрутинібу (30, 100 або 300 мг/кг), носія (0,4 % гідроксипропілметилцелюлози з 0,2 % Твін 80 у воді) або хлорпромазину позитивного контролю (20 мг/кг). Детальні клінічні ознаки з функціональними оцінками ЦНС, в тому числі сенсорні, рухові та поведінкові кінцеві точки і ректальну температуру, вимірювали перед введенням дози та через 1, 2, 4, 6 та 24 години після введення дози, смертність перевіряли двічі на добу, а масу тіла вимірювали перед введенням дози. Акалабрутиніб не впливав на нейроповедінкову функцію або ректальну температуру після одноразового перорального введення дози до 300 мг/кг.</p> <p><u>Дихальна система</u></p> <p>Дослідження 503221: У дослідженні, проведеному відповідно до вимог GLP, самцям щурів лінії Спраг-Доулі (10/група) вводили одноразову пероральну дозу акалабрутинібу (30, 100 або 300 мг/кг), носія (0,4 % гідроксипропілметилцелюлози з 0,2 % Твін 80 у воді) або баклофену позитивного контролю (40 мг/кг). Параметри дихання (частота дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм, пікова швидкість вдиху та пікова швидкість видиху) оцінювали з інтервалом у 30 хвилин протягом перших 4 годин після введення дози з використанням плетизмографії корпусу тіла. Акалабрутиніб не впливав на респіраторну функцію після одноразового перорального введення дози до 300 мг/кг.</p> <p><u>Серцево-судинна система</u></p> <p>Здатність акалабрутинібу інгібувати ген специфічних калієвих каналів серця людини (hERG) оцінювали в двох окремих дослідженнях in vitro з дотриманням правил належної лабораторної практики (GLP). В одному дослідженні (503219) акалабрутиніб в концентрації 10 мкМ продемонстрував 25,1 % інгібування хвостового струму hERG, виміряного в клітинах HEK-293, стабільно трансфікованих кДНК hERG-1. В іншому дослідженні (794950) вплив акалабрутинібу (1 і 10 мкМ) та АСП-319 (інгібітор P3kδ; 1, 3, 10 і 30 мкМ) окремо і в комбінації на хвостові струми hERG вимірювали в клітинах CHO-K1, які</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



	<p>експресують канал hERG. Акалабрутиніб окремо пригнічував хвостовий струм hERG на 8,2 % при 1 мкМ та на 24,9 % при 10 мкМ. У присутності акалабрутинібу (10 мкМ) АСП-319 інгібував хвостовий струм hERG залежно від концентрації зі значенням <math>IC_{50}</math> 10,3 мкМ для АСП-319. Значення <math>IC_{50}</math> для інгібування струму hERG для акалабрутинібу не визначались в жодному дослідженні.</p> <p>Дослідження 594019: У дослідженні серцево-судинної системи in vivo, проведеному відповідно до вимог GLP, собакам породи бігль (4 самці) з радіотелеметричними приладами вводили одноразові пероральні дози носія (0,4 % гідроксипропілметилцелюлози з 0,2 % Твін 80 у воді) та акалабрутинібу (3, 10 та 30 мг/кг) відповідно до плану підвищення дози з інтервалом приблизно 3–7 днів між дозами. Вимірювання серцево-судинної функції, в тому числі частоти серцевих скорочень, артеріального тиску (середнього, систолічного та діастолічного), пульсового тиску і ЕКГ, на основі яких були отримані інтервали ЕКГ (PR, QRS, RR, QT і QT, скоригований на частоту серцевих скорочень), а також температури тіла, проводили безперервно, починаючи приблизно за 1 годину до введення носія або акалабрутинібу та закінчуючи через 24 години після дозування. Акалабрутиніб не мав токсикологічно значущого впливу на серцево-судинну функцію після одноразового перорального введення дози до 30 мг/кг у цьому дослідженні.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Номери валідаційних звітів: 502782, 502793, 2219-051, 2219-012, 2219-033 та 2219-017. Методи визначення акалабрутинібу були розроблені в плазмі крові миші, щура, собаки та кролика. Зразки готували шляхом осадження білка з кількісним аналізом за допомогою високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектроскопією (ВЕРХ-МС/МС).</p>
2) Всмокткування	<p><u>XT138100</u> — Акалабрутиніб продемонстрував високу пасивну проникність через моношарову систему клітин MDCK, що вказує на його здатність добре всмоктуватися зі шлунково-кишкового тракту.</p> <p><u>0112-0001</u> — Після одноразового перорального введення 5 мг/кг самицям мишей BALB/c акалабрутиніб швидко та активно всмоктується (<math>T_{max}</math> – 0,08 год та пероральна біодоступність – 62 %).</p> <p><u>2219-003</u> — У самців щурів лінії Спраг-Доулі, яким вводили пероральну дозу 5 мг/кг акалабрутинібу, спостерігалось швидке всмоктування (<math>T_{max}</math> – 0,25 год) та пероральна біодоступність від 21 % до 23 %.</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p><u>2219-001</u> — У самців собак породи бігль після одноразової пероральної дози 2,5 мг/кг акалабрутинібу також швидко всмоктувався (<math>T_{max}</math> – 0,5 год) з пероральною біодоступністю від 53 % до 58 %.</p> <p><u>2219-004</u> — Після одноразового перорального введення (2,5 мг/кг) яванським макакам <math>T_{max}</math> для акалабрутинібу становив від 0,5 до 2 годин із пероральним значенням біодоступності від 6 % до 10 %.</p> <p>В цілому, доклінічні дані свідчать про те, що акалабрутинібу швидко і активно всмоктується при пероральному прийманні, що, ймовірно, зумовлено ступенем передсистемного метаболізму в печінці.</p>
3) Розподіл	<p><u>XS-0850</u> — Найбільш доцільним способом вимірювання зв'язування акалабрутинібу з білками плазми було використання вимірювання [<math>^{14}C</math>]-акалабрутинібу шляхом ультрацентрифугування. За цих умов акалабрутинібу в плазмі мав помірний та високий ступінь зв'язування в плазмі крові зі значеннями незв'язаних фракцій 0,246, 0,08, 0,316, 0,058 та 0,025 у плазмі крові мишей, щурів, собак, мавп та людини відповідно. Зв'язування з сироватковим альбуміном людини також вимірювали зі значенням незв'язаної фракції 0,06. Зв'язування з білками плазми крові по суті не залежало від концентрації.</p> <p>У тому ж дослідженні основний метаболіт акалабрутинібу (АСР-5862) продемонстрував значення незв'язаних фракцій 0,014, 0,002, 0,057 і 0,014 в плазмі крові мишей, щурів, собак і людини відповідно.</p> <p><u>XS-1468</u> — Метою цього дослідження було оцінити зв'язування акалабрутинібу (АСР-196) та АСР-5862 з білками плазми у мишей, щурів, собак, мавп і людини, сироватковим альбуміном та кислим <math>\alpha</math>-1-глікопротеїном людини, що визначалося в тих самих зразках шляхом ультрацентрифугування.</p> <p>Середній відсоток зв'язування акалабрутинібу в концентраціях 0,3, 1 і 3 мкМ становив 80,1, 76,8 і 76,8 у мишей, 94,3, 94,3 і 93,6 у щурів, 77,4, 73,9 і 74,4 у собак, 99,0, 98,9 і 98,9 у мавп та 99,4, 99,4 і 99,4 у людини відповідно. Середній відсоток зв'язування у сироватковому альбуміні людини в концентрації 40 мг/мл становив 70,0, 64,4 і 60,8 відповідно. У 20 мкМ кислого альфа-1-глікопротеїну людини відсоток зв'язування становив 68,4, 60,6 і 54,8 відповідно, тоді як у 60 мкМ відсоток зв'язування становив 84,0, 75,2 і 73,3 відповідно.</p> <p>Середній відсоток зв'язування АСР-5862 в концентраціях 0,3, 1 і 3 мкМ становив 98,6, 98,5 і 98,3 у мишей, 99,8, 99,8 і 99,8 у щурів, 91,7, 90,9 і 89,7 у собак, 97,9, 97,4 і 95,9 у мавп та 98,8, 98,9 і 98,8 у людини відповідно. Середній відсоток зв'язування у сироватковому альбуміні людини в концентрації 40 мг/мл становив 92,1, 91,8 і 90,0 відповідно.</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



	<p>У 20 мкМ кислого альфа-1-глікопротеїну людини відсоток зв'язування становив 78,6, 77,4 і 71,9 відповідно, тоді як у 60 мкМ відсоток зв'язування становив 92,4, 92,0 і 88,4 відповідно.</p> <p><u>XS-0947</u> — Акалабрутиніб цілком рівномірно розподіляється між клітинами крові та плазмою із середнім співвідношенням крові до плазми 1,37, 0,87, 1,06, 0,83 та 0,79 у крові мишей, щурів, собак, мавп і людини.</p> <p><u>8338525</u> — У кількісному авторадіографічному дослідженні всього тіла на самцях пігментованих щурів лінії Лонг-Еванс після одноразового перорального введення [<sup>14</sup>C]-акалабрутинібу (100 мг/кг) радіоактивність широко розповсюджувалась по тканинах. Найвища радіоактивність спостерігалась у товстій кишці, печінці, увеальному тракті, кірковій речовині нирки, позаочній слізній залозі, внутрішньоочній слізній залозі, мозковій речовині нирки, нирках, надниркових залозах, сліпій кишці та тонкій кишці.</p> <p>Радіоактивність, як правило, швидко виводилася з тканин, причому багато тканин мали рівень нижче межі кількісного визначення (BLQ) через 24 години після введення дози. До 168 годин після введення дози всі тканини мали BLQ, за винятком увеального тракту ока.</p>
4) Метаболізм	<p><u>8338525, 8338256, 8340639, 8341070</u> — Профіль метаболізму акалабрутинібу оцінювали у щурів, собак і людини після перорального введення [<sup>14</sup>C]-міченого матеріалу в дозі 100 мг/кг, 30 мг/кг і 100 мг відповідно. У всіх видів акалабрутиніб широко метаболізувався, в плазмі крові та виділеннях було виявлено понад 36 унікальних метаболітів.</p> <p>Метаболізм акалабрутинібу протікає за 3 основними шляхами: окиснювальна атака на піролідінове кільце, гідроліз амідів та кон'югація глутатіону.</p> <p>Основними циркулюючими компонентами в плазмі крові людини після введення акалабрутинібу були незмінені акалабрутиніб та АСП-5862 (M27), що утворюються в результаті окислення піролідину, розкриття кільця та перебудови. Інших значущих метаболітів у плазмі людини не було. Загальна концентрація циркулюючого АСП-5862 в плазмі крові була приблизно в 2,7 рази вище, ніж концентрація акалабрутинібу, на підставі порівняння AUC<sub>0-t</sub> після введення 100 мг акалабрутинібу людині.</p> <p><u>XT134082, XT164096</u> — За допомогою комбінації мікросомальних досліджень печінки людини (+/- специфічні інгібітори ізоформ CYP) та рекомбінантних досліджень CYP було показано, що CYP3A4/5 є основним P450, відповідальним за метаболізм як акалабрутинібу, так і АСП-5862.</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



5) Виведення	<p><u>8338525</u> — Виведення [<sup>14</sup>C]-акалабрутинібу досліджували на самцях і самицях щурів лінії Спраг-Доулі після перорального введення (100 мг/кг). Більшість дози (88–91 %) була виділена з фекаліями, переважно протягом перших 48 годин після введення. Виведення з сечею було низьким (2,7-3,6 %). Через 96 годин після дозування в тілі залишався лише 1 % дози.</p> <p><u>8338526</u> — Після перорального (30 мг/кг) введення [<sup>14</sup>C]-акалабрутинібу самцям і самицям собак породи бігль більша частина дози (69-72 %) була виділена з фекаліями, а 15 % — з сечею.</p> <p><u>ESN0330</u> — У щурів з канюльованими жовчними протоками після внутрішньовенного введення 69 % дози виводилося з жовчю. Після перорального введення 39 % дози виводилося з жовчю. У собак після перорального введення 19 % виводилося з жовчю.</p>
б) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>При клінічній дозі 100 мг акалабрутинібу розрахункові значення Стах незв'язаної форми лікарського засобу в плазмі крові для акалабрутинібу та АСР-5862 становили 0,036 та 0,012 мкМ відповідно.</p> <p>Всі значення IC<sub>50</sub> в цьому розділі слід розглядати в порівнянні з цими концентраціями.</p> <p><u>ХТ135097, ХТ165071</u> — Потенціал прямого інгібування активності Сур акалабрутинібом (3–100 мкМ) перевіряли на панелі ферментів. Акалабрутиніб не чинив істотного впливу на ферменти Сур 1А2, 2В6, 2С19 і 2D6 (IC<sub>50</sub>&gt;100 мкМ) і демонстрував помірне інгібування ферментів Сур 2С8 (IC<sub>50</sub> 37 мкМ), 2С9 (IC<sub>50</sub> 28 мкМ) і Сур3А4/5 (IC<sub>50</sub> 57–69 мкМ). Усі IC<sub>50</sub> для АСР-5862 були &gt; 20 мкМ, за винятком Сур2С8 та Сур2С9, де значення IC<sub>50</sub> були відповідно 6,7 та 17 мкМ. За результатами введення акалабрутинібу у дозі 100 мг системні ДДІ через пряме інгібування Сур малоімовірні. Однак ДДІ через інгібування Сур3А4/5 в стінці кишечника не можна виключати.</p> <p>В аналізах інгібування Сур залежно від часу було виявлено, що акалабрутиніб є слабким інгібітором Сур 2С8, 2С9 і 3А4/5, залежним від часу. На підставі моделювання РВРК не очікується, що акалабрутиніб підвищує системні концентрації субстратів Сур3А4/5, що застосовується одночасно.</p> <p><u>ХТ133111, ХТ163068</u> — Потенціал індукції Сур акалабрутинібом досліджували із використанням гепатоцитів людини. Акалабрутиніб (50 мкМ) спричиняв незначне збільшення мРНК Сур1А2, 2В6 та Сур3А4 (до 3 разів). АСР-5862 (50 мкМ) спричиняв подібне збільшення мРНК Сур3А4, але не впливав на Сур1А2 або 2В6. Ці дані дозволяють припустити, що клінічно значуща індукція печінкових Сур та шлунково-кишкового Сур3А4 малоімовірна при застосуванні акалабрутинібу.</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



При клінічній дозі 100 мг акалабрутинібу розрахункові значення  $S_{max}$  незв'язаної форми лікарського засобу в плазмі крові для акалабрутинібу та АСР-5862 становили 0,036 та 0,012 мкМ відповідно. Всі значення  $IC_{50}$  в цьому розділі слід розглядати в порівнянні з цими концентраціями.

ХТ135097, ХТ165071 — Потенціал прямого інгібування активності Сур акалабрутинібом (3–100 мкМ) перевіряли на панелі ферментів. Акалабрутиніб не чинив істотного впливу на ферменти Сур 1А2, 2В6, 2С19 і 2Д6 ( $IC_{50} > 100$  мкМ) і демонстрував помірне інгібування ферментів Сур 2С8 ( $IC_{50}$  37 мкМ), 2С9 ( $IC_{50}$  28 мкМ) і Сур3А4/5 ( $IC_{50}$  57–69 мкМ). Усі  $IC_{50}$  для АСР-5862 були  $> 20$  мкМ, за винятком Сур2С8 та Сур2С9, де значення  $IC_{50}$  були відповідно 6,7 та 17 мкМ. За результатами введення акалабрутинібу у дозі 100 мг системні ДДІ через пряме інгібування Сур малоімовірні. Однак ДДІ через інгібування Сур3А4/5 в стінці кишечника не можна виключати.

В аналізах інгібування Сур залежно від часу було виявлено, що акалабрутиніб є слабким інгібітором Сур 2С8, 2С9 і 3А4/5, залежним від часу. На підставі моделювання РВРК не очікується, що акалабрутиніб підвищує системні концентрації субстратів Сур3А4/5, що застосовується одночасно.

ХТ133111, ХТ163068 — Потенціал індукції Сур акалабрутинібом досліджували із використанням гепатоцитів людини. Акалабрутиніб (50 мкМ) спричиняв незначне збільшення мРНК Сур1А2, 2В6 та Сур3А4 (до 3 разів).

АСР-5862 (50 мкМ) спричиняв подібне збільшення мРНК Сур3А4, але не впливав на Сур1А2 або 2В6. Ці дані дозволяють припустити, що клінічно значуща індукція печінкових Сур та шлунково-кишкового Сур3А4 малоімовірна при застосуванні акалабрутинібу.

ВS001953-23 — Було досліджено здатність акалабрутинібу та АСР-5862 інгібувати ізоферменти уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазу 1А1 (UGT1A1) та UGT2B7 в мікосомальній фракції печінки людини. Для обох ізоформ значення  $IC_{50}$  були більше 3 мкМ. Отже, за клінічних умов акалабрутиніб не повинен спричиняти системний ДДІ для цих двох ізоформ UGT.

ХТ138100, ХТ168092, ХS31144 — Здатність акалабрутинібу та АСР-5862 інгібувати деякі транспортери лікарських засобів досліджували на релевантних моделях клітинних ліній (клітини Сасо-2, MDCKII-BCRP або HEK293, які експресують відповідні транспортери).

Акалабрутиніб інгібував MDR1 (Р-глікопротеїн) та BCRP зі значеннями  $IC_{50}$ , що дорівнювали 18 та 41 мкМ.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



	<p>відповідно. Значення для АСП-5862 становили &gt; 20 та 6 мкМ відповідно. Акалабрутиніб інгібував транспортери печінкового захоплення зі значеннями <math>IC_{50}</math> &gt; 20 мкМ як для ОАТР1В1, так і для ОАТР1В3, тоді як для АСП-5862 значення становили відповідно 10 мкМ та &gt; 20 мкМ.</p> <p>Акалабрутиніб був слабким інгібітором ниркових транспортерів лікарського засобу зі значеннями <math>IC_{50}</math> &gt; 20, &gt; 20, 59 % інгібування при 20 мкМ, &gt; 3 та &gt; 3 мкМ для ОАТ1, ОАТ3, ОСТ2, МАТЕ1 та МАТЕ2К відповідно. АСП-5862 інгібував ті самі транспортери зі значеннями <math>IC_{50}</math> 12, &gt; 20, &gt; 20, 0,2 та &gt; 3 мкМ відповідно.</p> <p>Загалом, ймовірність того, що 100 мг акалабрутинібу призведе до DDI транспортера у людей, є низькою, за потенційними винятками BCRP в кишечнику та ниркового МАТЕ1, обумовлених інгібуванням АСП-5862.</p>
7) Інші дослідження фармакокінетики	Не застосовно
4. Токсикологія:	
Параметри опорних клінічних досліджень токсикології відповідають галузевим стандартам.	
1) Токсичність при одноразовому введенні	Дослідження токсичності у разі одноразового перорального введення не проводилися.
2) Токсичність при повторних введеннях	<p><u>Назва/номер дослідження: 28-денне дослідження токсичності лікарського засобу АСП-196 у самців та самиць щурів лінії Спраг-Доулі при пероральному череззондовому введенні з подальшим 4-тижневим відновлювальним періодом/502513</u></p> <p>Акалабрутиніб вводили щурам лінії Спраг-Доулі перорально через зонд в дозах 30, 100 або 300 мг/кг/день один раз на добу протягом не менше 28 днів. Смертність спостерігалася у 3 самців та 3 самиць при дозі 300 мг/кг/добу, і ці незаплановані смерті були пов'язані з некрозом печінки, міокарда і нирок. У самців також спостерігалася запалення підшлункової залози. Органами-мішенями для токсичної дії у щурів, що вижили, були печінка, нирки, підшлункова залоза і надниркові залози. Побічні ефекти у щурів, яким вводили 100 мг/кг/добу, включали клінічні ознаки (згорблення, слиновиділення, пілоерекція та хромодакріорея), зміни в гематологічних показниках (<math>\uparrow</math> ретикулоцитів, <math>\uparrow</math> нейтрофілів та <math>\downarrow</math> В-клітин), у масі органів (<math>\downarrow</math> тимуса, <math>\downarrow</math> селезінки та <math>\uparrow</math> надниркових залоз), а також мікроскопічні зміни в підшлунковій залозі та нирках.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: АСП-196: 91-денне дослідження токсичності при пероральному введенні препарату щурам із 28-денним періодом відновлення/ 2219-029</u></p> <p>Акалабрутиніб вводили щурам лінії Спраг-Доулі перорально через зонд в дозах 10, 30 або 100 мг/кг/добу один раз на добу протягом 91 дня. У цьому дослідженні не</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p>спостерігалось смертності, пов'язаної з акалабрутинібом, а токсичність в основному обмежувалась макроскопічними та мікроскопічними змінами в підшлунковій залозі, що спостерігалися при всіх дозуваннях. Зміни включали крововилив/пігмент/запалення/фіброз острівців малої підшлункової залози та підгостре/хронічне запалення екзокринної частини підшлункової залози. Після 28-денного періоду відновлення макроскопічні зміни та підгостре/хронічне запалення були усунені; однак частота кровотечі/пігменту/запалення/фіброзу острівців була аналогічна частоті, що спостерігалася при аутопсії в основному дослідженні, з дещо меншим ступенем тяжкості.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: АСР-196: 26-тижневе дослідження токсичності у щурів при пероральному введенні з 4-тижневим відновлювальним періодом / 2219-084</u></p> <p><u>Ключові результати дослідження</u></p> <p>Смертність спостерігалась при дозуванні 300 мг/кг/добу протягом перших 2 тижнів лікування, а найвища доза була зменшена до 200 мг/кг/добу. Додаткова смертність спостерігалася у тварин, які отримували 300/200 мг/кг/добу після зменшення дози. Причинами смертності були уремія/гостра ниркова недостатність та некроз міокарда. Органи токсичного впливу акалабрутинібу у тварин, що вижили, включали нирки, печінку, легені, мезентеріальні лімфатичні вузли та підшлункову залозу.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Методи:</u></p> <p>Доза та частота дозування: 0, 20, 100 або 300/200* мг/кг/день один раз на добу протягом 26 тижнів; 4-тижневий відновлювальний період.</p> <p>* Тваринам у групі 300 мг/кг/добу надавали 4-денну перерву в застосуванні лікарського засобу, починаючи з 10-го дня (самиці основного дослідження та всі тварини дослідження токсикокінетики) або 11-го дня (самці основного дослідження), потім дозу знижували до 200 мг/кг/добу, починаючи з 14 або 15 дня відповідно.</p> <p>Шлях введення: Через шлунковий зонд</p> <p>Вид/порода: Щури/Wistar Han</p> <p>Кількість/стать/група: Основне дослідження: 16/стать/група</p> <p>Відновлення: 6/стать/група</p> <p>Вік: ~ 5,5 тижнів з моменту отримання</p>
--	---

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО





	<p>Сателітні групи/унікальний дизайн: Токсикокінетика: 6/стать для групи 0 мг/кг/день та 14/стать/день для 20, 100 та 300/200 мг/кг/день Групи</p> <p>Тварини, які були знайдені мертвими або яких умертвили у <i>термінальному стані</i> протягом перших 17 днів дослідження, були замінені. Відповідно до розділу «Методи» всього 9 щурів були використані в якості тварин-замінників, а відповідно до розділу «Результати оцінки моралі» були замінені в цілому 7 тварин, в тому числі 1 самець до початку введення дози та 6 самиць у групі 300 мг/кг/добу (5 в основному дослідженні та 1 в дослідженні токсикокінетики).</p> <p><u>Назва/номер дослідження: 28-денне дослідження токсичності при пероральному введенні АСП-196 через зонд у самців і самиць собак породи бігль із подальшим 4-тижневим періодом відновлення/ 502515</u></p> <p>Акалабрутиніб вводили собакам породи бігль перорально через зонд в дозах 3, 10 або 30 мг/кг/день один раз на добу протягом не менше 28 днів. Гематологічні зміни включали зниження кількості В-клітин у самців у всіх дозах (21-44 %) та у самиць у дозі 30 мг/кг/добу (17-20 %) у порівнянні з контрольними групами.</p> <p>Спостерігалось зменшення маси багатьох органів при дозі 30 мг/кг/добу порівняно з контрольною групою, зокрема селезінки (↓ 13 %), тимуса (↓ 23 %), передміхурової залози (↓ 30 %), придатку яєчка (↓ 14 %), яєчка (↓ 12 %) та яєчників (↓ 16 %). Мікроскопічні зміни включали виснаження лімфоїдної тканини у селезінці та застійні явища/еритрофагоцитоз у мезентеріальному лімфатичному вузлі, що відповідало макроскопічній зміні кольору на темно-червоний, яка спостерігалася при всіх дозуваннях акалабрутинібу. У собак, які отримували акалабрутиніб, спостерігалось збільшення випадків змін в нирках, в тому числі базофілія канальців, мінералізація сосочків та зміни в гіалінових циліндрах.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: АСП-196: 39-тижневий дослідження токсичності у собак при введенні пероральних капсул з 4-тижневим відновлювальним періодом / 2219-098</u></p> <p>Акалабрутиніб вводили собакам породи бігль перорально у формі желатинових капсул в дозах 10 або 30 мг/кг/добу один раз на добу протягом не менше 39 тижнів. Токсична дія обмежувалася змінами клінічної патології, починаючи з 4-го або 13-го тижня, і спостерігалася протягом усього періоду дозування. Гематологічні зміни полягали в оборотній дії на параметри еритроцитів, зокрема спостерігалось збільшення середнього об'єму клітин (MCV;</p>
--	--

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p>↑ до 10 %) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH; ↑ до 6 %); зниження середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC; ↓ до 5 %) і ширини розподілу еритроцитів (RDW; ↓ до 10 %) як у самців, так і в самиць при дозуванні 30 мг/кг/добу порівняно з контрольними групами. Окрім того, зниження маси червоних клітин крові (еритроцитів, гемоглобіну або гематокриту; ↓ до 14 %) спостерігалось у самиць при дозуванні 30 мг/кг/добу в порівнянні з контрольними групами. Зміни в клінічній хімії включали зниження альбуміну у самиць при дозуванні 30 мг/кг/добу та в однієї самиці при дозуванні 10 мг/кг/добу.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: ACP-196: 91-денне дослідження токсичності у собак при введенні пероральних капсул з 28-денним відновлювальним періодом/2219-030</u></p> <p><u>Ключові результати дослідження</u></p> <p>При найвищій дозі 30 мг/кг/добу в однієї самиці спостерігалось збільшення показників клінічної хімії (АЛТ, лужна фосфатаза, азот сечовини та креатинін) та клінічних ознак, що призвело до переривання введення акалабрутинібу на 1 тиждень (дні 46-52) у цієї тварини. Введення було відновлено у дозі 30 мг/кг/добу, і тварина закінчила дослідження.</p> <p>Органи токсичного впливу акалабрутинібу включали лімфоїдну тканину, пов'язану зі слизовою оболонкою кишечника (GALT), нирки, печінку, підщелепні та мезентеріальні лімфатичні вузли, селезінку та щитовидну/паращитоподібну залозу.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Методи:</u></p> <p>Доза та частота дозування: 0, 5, 10 або 30 мг/кг/добу один раз на добу протягом 91 дня; 28-денний відновлювальний період. З огляду на ветеринарні спостереження, одній самиці в групі дозування 30 мг/кг/добу (тварина № 149) не вводили дозу препарату протягом 1 тижня, у дні 46–52.</p> <p>Шлях введення: Пероральні капсули</p> <p>Вид/порода: Собака/бігль</p> <p>Кількість/стать/група: Основне дослідження: 5/стать/група Відновлення: 3/стать/група</p> <p>Вік: 5-6 місяців з моменту отримання</p> <p>Сателітні групи/унікальний дизайн: Відсутні</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p><u>Аналіз зворотних мутацій у бактеріальних клітинах <i>in vitro</i> (тест Еймса)</u></p> <p><u>Назва/ номер дослідження: Оцінка мутагенної активності</u></p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



ACP-196 в аналізі зворотних мутацій у клітинах Salmonella Typhimurium та Escherichia Coli/503223

Ключові результати дослідження:

Акалабрутиніб не збільшував кількість ревертантних колоній в досліджуваних штаммах TA100, TA1535, TA 1537 та WP2 *uvrA* з метаболічною активацією або без неї. Тест-лінія TA98 збільшувала кількість ревертантних колоній вище діапазону історичних контрольних даних як з метаболічною активацією, так і без неї в двох окремих експериментах, але збільшення було менш ніж в 2 рази в порівнянні з одночасним контролем.

Акалабрутиніб виявився негативним щодо мутагенності в аналізі зворотньої мутації.

Відповідність вимогам GLP: Так

Тест-система:

Штами *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 і TA1537; тест-лінія *Escherichia coli* WP2 *uvrA*; випробування при концентраціях до 5000 мкг/пластину; активація +/-S9.

Результати:

Тест-лінія TA98, індукована акалабрутинібом, збільшила кількість ревертантних колоній порівняно з контролем розчинника при рівнях доз 3330 та 5000 мкг/пластину без активації S9 (до 1,9 разів) та при 3330 мкг/пластину з активацією S9 (до 1,8 разів). Ці збільшення були нижчими від критерію позитивного результату для штаму TA98 у 3 рази порівняно з одночасним контролем, використовуваним у цьому дослідженні. Для перевірки цих результатів був проведений додатковий експеримент із концентрацією до 5000 мкг/пластину зі штамом TA98, і у другому експерименті спостерігались подібні результати при 1000(лише без S9) та 3330 мкг/пластину. Хоча збільшення кількості ревертантних колоній було вище діапазону історичних контрольних даних в двох окремих експериментах, та оскільки вони були менше 3-кратного збільшення у порівнянні з одночасним контролем, вони були визнані біологічно несуттєвими.

Назва/номер дослідження: Оцінка здатності ACP-196 індукувати хромосомні аберації в культивованих лімфоцитах периферичної крові людини (з повторним експериментом) / 503225

Ключові результати дослідження:

Акалабрутиніб не викликав хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові людини з метаболічною активацією або без неї; тому акалабрутиніб виявився негативним щодо кластогенності в аналізі хромосомних аберацій in vitro.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Тест-система:</u></p> <p>Лімфоцити периферичної крові людини; активація +/-S9; 3, 24 або 48-годинна експозиція акалабрутинібу без активації S9 та 3 годин з активацією S9; час фіксації – 24-48 годин; для цитогенетичних аналізів концентрація до 400 мкг/мл для 3-годинної експозиції, 100 мкг/мл для 24-годинної експозиції та 150 мкг/мл для 48-годинної експозиції.</p>
<i>in vivo</i> (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)	<p><u>Назва/номер дослідження:</u> Мікроядерний аналіз <i>in vivo</i> на щурах/ AD92XN.125M012ICH.BTL</p> <p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>Акалабрутиніб не викликав збільшення числа мікроядерних поліхроматичних еритроцитів; таким чином, акалабрутиніб виявився негативним щодо мікроядерної індукції та кластогенності <i>in vivo</i>.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Тест-система:</u></p> <p>щури лінії Спраг-Доулі; самці та самиці в аналізі визначення діапазону доз, в заключному аналізі — лише самці; разова пероральна доза акалабрутинібу 0, 500, 1000 або 2000 мг/кг; через 24 години (для всіх доз) або через 48 годин (тільки для доз 0 і 2000 мг/кг) — забір зразків кісткового мозку.</p>
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводилися і вважаються необов'язковими для цієї популяції пацієнтів.
довгострокові дослідження	Н/З
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Н/З
додаткові дослідження	
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p><u>Назва/номер дослідження:</u> АСП-196: Комбіноване дослідження фертильності та ембріофетотоксичності у щурів з оцінкою токсикокінетики / 2219-088</p> <p><u>Ключові результати дослідження</u></p> <p>Акалабрутиніб спричиняв смертність, пов'язану з нефротоксичністю, у самців при дозуванні 300 мг/кг/добу. Ніяких впливів на фертильність або ембріофетальний розвиток не спостерігалось при будь-якому рівні дози; тому у щурів максимальна доза лікарського засобу, що не спричиняє видимих негативних ефектів (NOAEL) для фертильності самців становила 300 мг/кг/день, а NOAEL для фертильності самок та ембріофетотоксичності становила 200 мг/кг/день. Експозиція у цих дозах була</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



приблизно у 18 разів та 16 разів більше, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини.

Відповідність вимогам GLP: Так

#### Методи

Доза та частота дозування:

Самці: 0, 30, 100 або 300 мг/кг/добу; дозування один раз на добу, починаючи з 28 днів до спарювання, весь період спарювання та після спарювання (загалом 77-79 днів).

Самиці: 0, 30, 100 або 200 мг/кг/добу

Введення один раз на добу, починаючи за 14 днів до спарювання та закінчуючи 17-м днем вагітності (ДВ)

Шлях введення: Через шлунковий зонд

Вид/порода: Щури/Crl:CD(SD)

Кількість/стать/група: 25/стать/група

Сателітні групи: Токсикокінетика:

9 самців, що отримували дозу 300 мг/кг/добу, починаючи за 28 днів до спарювання та закінчуючи 28 днем; 3 самиці, що отримували дозу 0 мг/кг/добу та 9 самиць на групу, що отримували дозу 30, 200 та 300 мг/кг/добу з 6 ДВ до 17 ДВ; самиці були підібрані за часом спарювання.

Дизайн дослідження:

Самиць спарювали з самцями однакового рівня дозування до отримання доказів спарювання; максимальний період спарювання — 21 день (14 днів з першим самцем та 7 днів з другим продуктивним самцем); день, коли спостерігалось позитивне свідчення спарювання, розглядався як ДВ 0; аутопсію/кесарів розтин у самиць проведено на ДВ 20.

Назва/номер дослідження: ACP-196: Дослідження впливу на ембріофетальний розвиток у кроликів з оцінкою токсикокінетики / 2219-075

Ключові результати дослідження

Акалабрутиніб в дозі 100 та 200 мг/кг/добу викликав материнську токсичність, що характеризувалася зниженням споживання їжі, збільшенням маси тіла та масою тіла, що призводила до смертності. Смертність спостерігалась у всіх тварин у групі 200 мг/кг/добу; отже, токсичний вплив на розвиток потомства не може бути оцінений при цій дозі.

Токсичність для плода, що характеризувалася зниженням маси тіла плода та затримкою окостеніння скелета плода, спостерігалась при токсичній для матері дозі 100 мг/кг/добу. Материнська експозиція у дозі 100 мг/кг/добу була приблизно у 4 рази більша, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



У кроликів доза NOAEL для материнської токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства становила 50 мг/кг/добу.

Відповідність вимогам GLP: Так

#### Методи

Дозування та періодичність введення:

0, 50, 100 або 200 мг/кг/добу; один раз на день, ДВ 6-18.

Шлях введення: Через шлунковий зонд

Вид/порода:

Кролик/новозеландський білий Hra:(NZW)SPF

Кількість/стать/група: 23 самиці/група

Сателітні групи: Токсикокінетика: 4 самиці/група

Дизайн дослідження:

Вагітним кроликам вводили акалабрутиніб один раз на добу протягом ДВ 6-18, а планову аутопсію/кесарів розтин проводили на 29 день вагітності.

Через погіршення самопочуття всі самиці, що вижили при дозуванні 200 мг/кг/добу, були достроково виведені з дослідження на 21-23 день вагітності; проводились обстеження матки та аутопсія вагітної самиці, але оцінка плода не проводилась, отже, токсичний вплив на розвиток потомства неможливо було оцінити для дозування 200 мг/кг/добу.

Назва/номер дослідження: ACP-196: Дослідження токсичного впливу на пре- та постнатальний розвиток, в тому числі на материнську функцію у щурів/2219-111.

#### Ключові результати дослідження

Жодного ефекту акалабрутинібу не спостерігалось на середню масу тіла, зміну маси тіла або споживання їжі у самиць-матерів під час вагітності чи лактації при будь-якому з оцінюваних рівнів дозування. Жодних побічних ефектів, пов'язаних із випробуванням лікарським засобом, не спостерігалось при клінічних спостереженнях та виживаності у самиць-матерів при дозуванні 50 мг/кг. Одна самиця у групі дозування 100 мг/кг та 2 самиці у групі дозування 150 мг/кг були піддані евтаназії в агонії внаслідок патологічних пологів або неповних пологів. Клінічні ознаки, пов'язані з патологічними пологами, були очевидними до евтаназії.

Потенційні макроскопічні зміни, пов'язані з акалабрутинібом, у самиць-матерів включали почервоніння підщелепних та мезентеріальних лімфатичних вузлів у всіх групах, які отримували акалабрутиніб. Ці зміни можуть бути пов'язані з випробуванням продуктом через ураження обох лімфатичних вузлів, однак без мікроскопічного дослідження цей зв'язок не можна остаточно оцінити.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p>Жодних ефектів, пов'язаних з акалабрутинібом, не спостерігалось у приплоду (F1) або потомства F1, обраних для продовження дослідження естральної циклічності, спарювання, показників фертильності та плодючості, а також оцінки імплантації матки.</p> <p>Доза NOAEL для самиць-матерів становила 50 мг/кг на підставі низької частоти патологічних пологів, що спостерігалися при рівнях дозування <math>\geq 100</math> мг/кг. У потомства доза NOAEL для виживання, зростання, фізичного і функціонального розвитку становила 150 мг/кг.</p> <p><b>Методи:</b></p> <p><b>Доза та частота дозування:</b> Самиці щурів, підібрані за часом спарювання, отримували акалабрутиніб у дозі 0, 50, 100 або 150 мг/кг один раз на добу перорально через шлунковий зонд з 6 дня вагітності (ДВ) до 20 дня лактації (ДЛ). Потомство не отримувало дозу безпосередньо, але могло бути під впливом досліджуваного лікарського засобу внутрішньоутробно та через молоко.</p> <p><b>Шлях введення:</b> Через шлунковий зонд</p> <p><b>Вид/порода:</b> Щури/CD® [CrI:CD®(SD)]</p> <p><b>Кількість/стать/група:</b> P = 25 самиць/групу</p> <p><b>Токсикокінетика:</b> пеші 6 P самиць/групу</p> <p><b>Дизайн дослідження:</b> Самиці щурів, підібрані за часом спарювання, отримували акалабрутиніб один раз на добу у період від ДВ 6 до ДЛ 20. Оцінювали вплив на вагітну/самицю-годувальницю та на розвиток заплідненого яйця та потомства від імплантації до припинення годування груддю.</p> <p>Оцінка токсичності для батьківських тварин включала клінічні ознаки, масу тіла і споживання їжі під час вагітності та годування груддю, дані про пологи і послід, успіхи у вирощуванні потомства до припинення годування груддю та анатомічну патологію. Оцінку рівня вмісту досліджуваного лікарського засобу в плазмі крові проводили для самиць-матерів. Спостереження за приплодом (F1) включали виживаність, стать, вагу тіла, серйозні аномалії та фізичний розвиток. Після припинення годування груддю відібраних тварин F1 спостерігали на предмет клінічних ознак, маси тіла і анатомічної патології, включно з обстеженням матки. Вибраних тварин F1 також оцінювали на предмет зростання, статевого дозрівання, поведінки, оцінки батареї стандартних тестів (FOB), визначення естрального циклу, репродуктивних показників та фертильності.</p> <p><b>Відповідність вимогам GLP:</b> Так</p>
ембріотоксичність	Див. дослідження 2219-088.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилися.
6) Місцева переносимість	Дослідження місцевої переносимості не проводилися, оскільки акалабрутиніб буде вводиться перорально.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження антигенності не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо антигенного потенціалу акалабрутинібу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності для акалабрутинібу не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів акалабрутинібу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводилися. При впливі на неклінічні види тварин, наближеному до клінічного, основні результати були пов'язані з фармакологією акалабрутинібу. Пошукові токсикологічні дослідження змін у підшлунковій залозі, специфічних для щурів, які зазвичай спостерігаються при застосуванні інгібіторів ТКБ, описані в інших дослідженнях.
лікарська залежність	Дослідження залежності для акалабрутинібу не проводилися, оскільки не існувало переконливих доказів щодо наявності будь-якої побічної дії на центральну та периферичну нервову систему в межах досліджень фармакології безпеки та токсичності повторних доз або клінічних досліджень.
токсичність метаболітів	Не проводилися цільові дослідження метаболіту акалабрутинібу (ACP-5862), оскільки основний метаболіт акалабрутинібу, ідентифікований у людини, був наявний у щурів та собак після перорального введення.
токсичність домішок	<p>Дослідження включали 14-денне дослідження токсичності у щурів для оцінки технологічних домішок та генетико-токсикологічні дослідження домішок <i>in vitro</i>.</p> <p>Назва/номер дослідження: ACP-196 Серія 2584-75-1: 14-денне дослідження токсичності при пероральному введенні у щурів лінії Wistar Han/2219-063</p> <p>Щоб провести кваліфікаційну оцінку технологічних домішок, у цьому дослідженні визначали токсичність акалабрутинібу, що містить технологічні домішки (5 або 25 мг/кг/добу; серія № 2584-75-1), у порівнянні з акалабрутинібом без домішок (25 мг/кг/добу) або з контрольним носієм. Препарати вводили щурам лінії Wistar Han перорально через зонд протягом 14 днів. Оцінка токсичності включала смертність, клінічні спостереження, масу тіла, споживання їжі, офтальмоскопічні обстеження, клініко-анатомічну патологію та токсикокінетику.</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**





	<p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>У цьому дослідженні було виявлено мало токсикологічних змін та не спостерігалось мікроскопічних уражень, пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом, у тварин, які отримували акалабрутиніб, що містив технологічні домішки (серія № 2584-75-1). У однієї тварини, яка отримувала акалабрутиніб без домішки у дозі 25 мг/кг, були виявлені зміни острівців підшлункової залози, що полягали в дегенерації клітин острівців, крововиливах, фіброзі, змішано-клітинному запаленні та пігментованих макрофагах.</p> <p>В цілому, токсикологічні профілі акалабрутинібу з технологічною домішкою та без неї були подібними при дозуванні 25 мг/кг/добу протягом 14 днів.</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Акалабрутинібу малеат: Одномісячне дослідження токсичності у щурів при пероральному введенні (через зонд) для кваліфікаційної оцінки домішок / 1974-043</u></p> <p>Потенційна токсичність АСР-6169 — малеатної солі акалабрутинібу, що містить технологічну домішку (100 мг/кг/добу; серія E20-001836-G) у порівнянні з основою акалабрутинібу без домішки (100 мг/кг/добу; серія 19600T9004) при введенні один раз на день протягом 28 днів щурам лінії Han Wistar. Оцінка токсичності включала смертність, клінічні спостереження, масу тіла, споживання їжі, офтальмоскопічні обстеження, клініко-анатомічну патологію та токсикокінетику.</p> <p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>Токсичність акалабрутинібу малеату з домішками та основи акалабрутинібу при дозуванні 100 мг/кг/добу була подібною. Неприятливі зміни в підшлунковій залозі, які характеризуються крововиливом/запаленням/фіброзом/інтрагістіоцитарним пігментом острівців підшлункової залози, спостерігалися як у групі введення малеату акалабрутинібу з домішками, так і в групі основи акалабрутинібу. Між цими двома групами не було різниці в характері мікроскопічних змін у підшлунковій залозі.</p> <p>Загалом, щоденне введення акалабрутинібу малеату або основи акалабрутинібу в дозі 100 мг/кг/добу самцям і самицям щурів протягом 28 днів добре переносилося та не спричиняло побічних ефектів за жодним із оцінюваних параметрів. Профілі безпеки акалабрутинібу малеату з домішкою АСР-6169 та основи акалабрутинібу були зіставними.</p> <p><u>Генетико-токсикологічні дослідження домішок</u></p> <p>Були проведені численні аналізи зворотної мутації бактерій in vitro (дослідження AE24KN.502ICH.BTL, AE38BU.502008ICH.BTL, AE28XD.502005ICH.BTL і AE25YJ.502005ICH.BTL) та аналіз хромосомних аберацій in</p>
--	--

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



in vitro (дослідження AE24KN.341ICH.BTL) для оцінки здатності домішок викликати генотоксичність. Всі зазначені домішки в цих дослідженнях були негативними щодо мутагенного потенціалу.

Одна технологічна домішка виявилася мутагенною в аналізі зворотньої мутації бактерій in vitro (дослідження AE44YR.502005ICH.BTL), але вона належним чином контролюється при випуску лікарської речовини акалабрутиніб.

#### Генетико-токсикологічні дослідження домішок N-нітрозаміну

Потенційну мутагенність двох домішок нітрозаміну (ACP-7341 та ACP-7512) оцінювали за допомогою тесту Еймса (дослідження АМЕ01126, АМЕ01626 та АМЕ01415). Дизайн тестів Еймса для цих домішок було оптимізовано, щоб підвищити виявлення потенційної мутагенної/канцерогенної активності N-нітрозамінів. Отже, потенційну мутагенність N-нітрозамінів оцінювали у щурів і хом'яків в присутності активаторів метаболізму (фракція S9). Мутагенність ACP-7512 (дослідження АМЕ01126) оцінювали в присутності фракцій S9 хом'яків і щурів в одному тесті Еймса. Таку саму стратегію використовували для визначення мутагенності ACP-7341, однак оцінювання в присутності фракції S9 хом'яків (дослідження АМЕ01626) і щурів (дослідження АМЕ01415) проводили у двох окремих тестах Еймса. Домішки ACP-7341 і ACP-7512 не виявилися мутагенними в тестах Еймса, оптимізованих для виявлення потенційної мутагенності N-нітрозамінів.

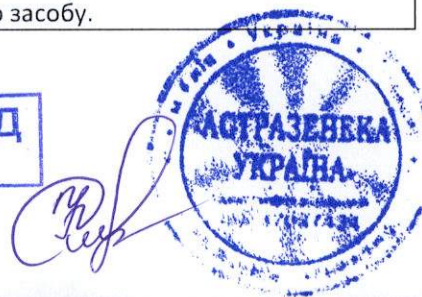
#### Кваліфікація домішок

Під час програми доклінічних досліджень безпеки проводилась кваліфікація речовин, домішок та деградантів, пов'язаних із процесом виробництва, відповідно до вказівок щодо якості лікарської речовини та лікарського засобу (ICH Q3A (R2), ICH Q3B (R2)), а також вказівок з оцінки та контролю мутагенних домішок (ICH M7). Модифіковані тести Еймса для оцінки мутагенності N-нітрозамінів були проведені відповідно до вказівок для тестування OECD 471.

Серії акалабрутинібу малеату для токсикологічних досліджень містили відповідну кількість споріднених речовин (технологічні домішки та деграданти) для підтвердження їх кваліфікації під час загальних досліджень токсичності. За потреби проводились дослідження in vitro та in vivo для досягнення бажаних рівнів кваліфікації для певних домішок. Домішки N-нітрозаміну не були мутагенними ані в присутності, ані за відсутності фракції S9 хом'яків або щурів.

Отже, всі зазначені домішки були кваліфіковані та відповідають специфікації запропонованої лікарської речовини та лікарського засобу.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



інше	<p><u>Підшлункова залоза</u></p> <p>Було проведено кілька токсикологічних досліджень на щурах тривалістю до 13 тижнів із дотриманням правил GLP (дослідження 2219-010, 2219-041 та 2219-050), щоб отримати інформацію про зміни підшлункової залози у щурів із гістологічними характеристиками, подібними до відомих фонових уражень у цього виду залежно від віку, статі та штаму.</p> <p>Мікроскопічні зміни підшлункової залози у самців і самиць щурів лінії Спраг-Доулі та у самців щурів лінії Wistar Han після лікування акалабрутинібом включали крововилив/пігмент/запалення/фіброз острівців та підгостре/хронічне запалення екзокринної частини підшлункової залози. Зміни в острівцях у щурів, які отримували акалабрутиніб, показали статеву та видову схильність, подібну до тієї, що повідомлялася для спонтанного фонового ураження.</p> <p>Зміни у підшлунковій залозі щурів вважаються несприятливим загостренням спонтанних фонових уражень у схильних видів та не стосуються оцінки ризику для людини. Зміни у підшлунковій залозі не спостерігалися при лікуванні акалабрутинібом у інших доклінічних випробуваних видів.</p> <p><u>Фототоксичність</u></p> <p>Оцінку фототоксичності проводили із застосуванням стандартного дослідження відповідно до вимог GLP із застосуванням фібробластів мишей NIH-3T3 (дослідження 9316-101051). Крім того, було проведено фототест Еймса відповідно до вимог GLP (дослідження 503224). На дотримання рекомендації Комітету з лікарських засобів для медичного застосування (CHMP), наведеної у звіті Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (ЕМА/Н/С/005299/0000), фототоксичний потенціал акалабрутинібу оцінювали в модифікованому дослідженні 3Т3 нейтрального червоного поглинання (NRU) <i>in vitro</i> зі скоригованою довжиною хвилі (дослідження 20266648).</p> <p>Результати аналізу 3Т3 були позитивними лише при концентраціях, що значно перевищували клінічне значення Страх (тобто в 51 раз вище, ніж загальне значення Страх у пацієнтів при передбачуваній терапевтичній дозі). Результати фототесту Еймса були негативними. Акалабрутиніб не продемонстрував фототоксичності в аналізі, проведеному в повній відповідності до Настанови S10 Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до фармацевтичної продукції для медичного застосування (ICH).</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Програма доклінічних досліджень акалабрутинібу проводилась у різних аналітичних клітинних системах, а також на мишах, щурах, кроликах та собаках для оцінки

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



фармакології, фармакокінетики, загальної токсикології, токсичності для репродуктивної системи та розвитку плода, а також генотоксичного потенціалу акалабрутинібу.

Акалабрутиніб та його активний метаболіт ACP-5862 інгібували ТКБ зі значеннями IC50, що становили 3,0 нМ та 5,0 нМ відповідно. Ковалентне зв'язування для ТКБ було продемонстровано в аналізах конкурентного зв'язування за допомогою аденозинтрифосфату (АТФ), а дані дикого типу ТКБ у порівнянні з мутантом ТКБ Cys481Ser підтвердили, що акалабрутиніб і ACP-5862 ковалентно зв'язуються з C481 в АТФ-кишені ТКБ. У скринінгу на селективність інгібування кінази, порівняно з інгібуванням ТКБ на рівні 1 мкМ, акалабрутиніб та/або ACP-5862 показали >65 % інгібування щодо BMX, BRK (PTK6), ERBB2, ERBB4, LIMK1, MEK5, TEC і TXK, виходячи зі значень Kd.

Активність акалабрутинібу та ACP-5862 *in vitro* щодо ТКБ в клітинах оцінювали із застосуванням клітин лімфоми Ramos B, мононуклеарних клітин периферичної крові людини (МКПК) та цільної крові людини. Як акалабрутиніб, так і ACP-5862 продемонстрували зв'язування з ТКБ у клітинній лінії Ramos (лімфома Беркитта) з 3-кратною різницею між акалабрутинібом (EC50=13 нМ) та ACP-5862 (EC50=39 нМ).

Акалабрутиніб та ACP-5862 інгібували BCR-опосередковану підвищувальну регуляцію CD69 як в МКПК, так і в цільній крові зі значеннями EC50 в діапазоні від 6 нМ до 64 нМ та 4-кратно і 7-кратно більшою активністю з акалабрутинібом в МКПК та цільній крові відповідно. Вплив акалабрутинібу на експресію поверхні клітин CD86 та CD69 у гейтованих B-клітинах оцінювали після активації B-клітин *ex vivo* у спленоцитах мишей, яким вводили одноразову пероральну дозу акалабрутинібу. ED50 акалабрутинібу, який вводиться перорально, знаходиться в діапазоні від 0,34 до 1,8 мг/кг для інгібування експресії CD86 та від 0,16 до 1,3 мг/кг для інгібування експресії CD69. Крім того, активність акалабрутинібу *in vivo* щодо злоякісних B-клітин оцінювали в моделях ксенотрансплантатів людини у мишей. Введення акалабрутинібу у дозі 12,5 мг/кг двічі на добу (BID) призводило до інгібування росту пухлини в моделях дифузної крупноклітинної B-лімфоми та мантийноклітинної лімфоми.

В інших фармакологічних дослідженнях порівнювали вплив акалабрутинібу та ібрутинібу на інші типи імунних клітин, функцію тромбоцитів та утворення тромбів. У дослідженнях, проведених для порівняння впливу акалабрутинібу та ібрутинібу на T-клітини та природні клітини-кілери (КК), результати показали, що, хоча ібрутиніб мав безліч ефектів, включно зі зниженням розвитку T-хелперів, цитолітичної функції КК та продукування IFN $\gamma$  у T-клітинах CD8, акалабрутиніб або не

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



мав жодного впливу, або мав помірний вплив на Т-клітини та КК-клітини. Грунтуючись на результатах аналізів *in vitro* і *in vivo*, що оцінюють і порівнюють ефекти акалабрутинібу і ібрутинібу на функцію тромбоцитів, акалабрутиніб чинить менший вплив, ніж ібрутиніб, на тромбоцити в агрегометричних аналізах та гуманізованій мишачій моделі утворення тромбів.

У дослідженнях фармакології безпеки оцінювали вплив акалабрутинібу на серцево-судинну, центральну нервову систему (ЦНС) та дихальну функцію. Після прийому одноразових пероральних доз акалабрутиніб не мав токсикологічно значущого впливу на серцево-судинну функцію в дослідженні серцево-судинної системи у собак з телеметричними приладами та не впливав на нейроповедінкову функцію, ректальну температуру або дихальну функцію у дослідженнях ЦНС та респіраторних впливів у самців щурів.

Акалабрутиніб, ймовірно, добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту після перорального введення. Як акалабрутиніб, так і АСР-5862 зв'язуються з білком у плазмі крові різних видів в залежності від концентрації. Незв'язана фракція становила 0,025 для акалабрутинібу та 0,014 для АСР-5862. Акалабрутиніб розподілявся по суті рівномірно між кров'ю і плазмою, а співвідношення крові до плазми людини становило 0,79. У кількісному дослідженні авторадіографії всього тіла у щурів після однократного перорального введення радіоактивно міченого акалабрутинібу лікарський засіб широко поширювався з найбільшою радіоактивністю, яка спостерігалася в товстій кишці, печінці, увеальному тракті, кірковій речовині нирки, позаочній слізній залозі, внутрішньоочній слізній залозі, мозковій речовині нирки, нирках, надниркових залозах, сліпій кишці та тонкій кишці. Акалабрутиніб широко метаболізувався з первинними метаболітами, що являють собою окислення піролідинового кільця, кон'югацію глутатіону, гідроліз амідів, N-деалкілювання та гідратацію алкіну. Окислення піролідинового кільця є основним метаболічним шляхом з активним метаболітом АСР-5862, який спостерігався у всіх випробуваних видів. Дослідження виведення показали, що акалабрутиніб виводився переважно фекальним шляхом як у щурів (~90 %), так і у собак (~70 %), з деяким виведенням з сечею (~3 % у щурів та ~15 % у собак).

Для оцінки хронічної токсичності акалабрутинібу були проведені дослідження токсичності повторних доз. У той час як пацієнтам клінічно вводять акалабрутиніб двічі на добу у вигляді фіксованої дози (мг), щурам та собакам акалабрутиніб вводили один раз на добу у мг/кг. Щурам Спраг-Доулі вводили дози до 300 мг/кг у 26-тижневому дослідженні, а собакам породи бігль — до 30 мг/кг у 91-денному (3-місячному) та 39-тижневому дослідженнях.

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



Дослідження проводились із застосуванням перорального шляху введення, що узгоджується із запланованим клінічним шляхом введення.

У щурів вплив акалабрутинібу на Т-клітинно-залежну антитільну відповідь (TDAR) оцінювали у 91-денному (первинна TDAR) та у 26-тижневому (вторинна (повторна) TDAR) дослідженнях. Первинна відповідь TDAR (виміряна генеруванням антитіл IgM до гемоцианіну лімфи равлика) (KLH) була незначно зменшена у спорадичні часові моменти у самців та самиць. Вторинна відповідь TDAR (антитіла до KLH IgG) лише епізодично статистично достовірно знижувалася у самиць. Не було жодних інших доказів, які б свідчили про те, що результати TDAR були біологічно чи патологічно значущими.

У 26-тижневому дослідженні акалабрутиніб щурам вводили перорально через зонд у дозах 0, 20, 100 або 300/200 мг/кг/добу один раз на добу з 4-тижневим відновлювальним періодом. Найвища доза спочатку становила 300 мг/кг/добу; однак, смертність спостерігалась при дозуванні 300 мг/кг/день протягом перших 2 тижнів лікування, а найвища доза була зменшена до 200 мг/кг/добу. Додаткова смертність спостерігалась у тварин, які отримували 300/200 мг/кг/добу після зменшення дози. Зміни у тварин із ранньою смертністю включали клінічні ознаки зниження активності, прискороного або утрудненого дихання, атаксії, згорбленої постави, блідості шкіри, знебарвленої шкіри, холодної на дотик шкіри, потоншення, вокалізації та/або гіперчутливості до дотиків та втрати ваги тіла. Помітне збільшення вмісту азоту сечовини, креатиніну, калію та фосфору при помірному зниженні вмісту натрію, хлориду та загального білка вказувало на серйозну ниркову недостатність та ураження нирок, а також корелювало із дегенерацією канальців/некрозом нирок. Інші мікроскопічні зміни у цих тварин включали дегенерацію/некроз гепатоцитів печінки та крововилив/запалення/некроз серця. Причинами смертності були визначені уремія/гостра ниркова недостатність та некроз міокарда. У тварин, які вижили, клінічні патологічні зміни включали збільшення рівнів лімфоцитів, моноцитів, загального білірубіну, гамма-глутамілтрансферази (GGT), аспартатамінотрансферази (AST), аланінамінотрансферази (ALT), азоту сечовини та креатиніну та зниження рівня тригліцеридів. Органи токсичного впливу акалабрутинібу у тварин, що вижили, включали нирки, печінку, легені, мезентеріальні лімфатичні вузли та підшлункову залозу.

У 39-тижневому дослідженні акалабрутиніб собакам вводили перорально у формі желатинових капсул у дозах 0, 10 або 30 мг/кг/добу один раз на добу протягом 39 тижнів з 4-тижневим відновлювальним періодом.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



Токсичність обмежувалась змінами в клінічній патології, що полягали в оборотному впливі на параметри еритроцитів, в тому числі зменшення маси клітин червоної крові та альбуміну. Акалабрутиніб виявляв більшу токсичність у 3-місячному (91-денному) дослідженні на собаках при введенні в дозах 0, 5, 10 або 30 мг/кг/добу протягом 91 дня з 28-денним періодом відновлення. При найвищій дозі 30 мг/кг/добу в однієї самки спостерігалось підвищення показників біохімічного аналізу крові (АЛТ, лужної фосфатази, азоту сечовини і креатиніну) та клінічні ознаки, які призвели до переривання в застосуванні акалабрутинібу на 1 тиждень (дні 46–52) у цієї тварини. Введення було відновлено у дозі 30 мг/кг/добу, і тварина закінчила дослідження. Зниження маси тіла та споживання їжі спостерігалось у самиць у всіх дозах порівняно з контрольним носієм. Гематологічні зміни узгоджувалися з результатами 9-місячного дослідження і включали зменшення маси клітин червоної крові (еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту) із відповідним збільшенням середнього об'єму клітин (MCV) та ретикулоцитів. Органи токсичного впливу акалабрутинібу, що спостерігався у 91-денному дослідженні, включали лімфоїдну тканину, пов'язану зі слизовою оболонкою кишечника (GALT), нирки, печінку, підщелепні та мезентеріальні лімфатичні вузли, селезінку та щитовидну/паращитоподібну залозу.

Комбіноване дослідження фертильності та ембріо-фетального розвитку було проведено на щурах зі введенням акалабрутинібу самцям один раз на день у дозах 0, 30, 100 або 300 мг/кг/добу, починаючи з 28 днів до спарювання, протягом періоду спарювання та в період після спарювання (загалом 77–79 днів), а самицям — у дозах 0, 30, 100 або 200 мг/кг/добу, починаючи з 14 днів до спарювання та закінчуючи 17-м днем вагітності (ДВ). Ніяких впливів на фертильність або ембріофетальний розвиток не спостерігалось при будь-якому рівні дози. Експозиція у дозах 300 мг/кг/добу у самців та 200 мг/кг/добу у самиць була приблизно у 18 разів та 16 разів більше, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини. Фармакокінетичний аналіз пілотного дослідження впливу на пренатальний та постнатальний розвиток, в якому акалабрутиніб вводили перорально вагітним самицям щурів з 6 дня вагітності (ДВ) до 12 дня лактації (ДЛ), підтвердив наявність акалабрутинібу та його активного метаболіту в плазмі крові плода щурів на ДВ 18 та у материнському молоці та плазмі крові потомства на ДЛ 18.

У дослідженні ембріофетотоксичності у самиць кроликів введення акалабрутинібу один раз на добу в дозах 0, 50, 100 або 200 мг/кг/добу протягом ДВ 6-18 призвело до материнської токсичності при дозуванні 100 та 200 мг/кг/добу, що характеризувалася зниженням

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



	<p>споживання їжі, збільшенням маси тіла та масою тіла, що призводила до смертності. Смертність спостерігалася у всіх тварин у групі 200 мг/кг/добу; отже, токсичний вплив на розвиток потомства не може бути оцінений при цій дозі. Токсичність для плода, що характеризувалася зниженням маси тіла плода та затримкою окостеніння скелета плода, спостерігалася при токсичній для матері дозі 100 мг/кг/добу. Материнська експозиція у дозі 100 мг/кг/добу була приблизно у 4 рази більша, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини.</p> <p>Акалабрутиніб не був мутагенним в аналізі бактеріальної зворотної мутації <i>in vitro</i> або кластогенним в аналізі хромосомних аберацій <i>in vitro</i> у лімфоцитах периферичної крові людини або в мікроядерному аналізі кісткового мозку щурів <i>in vivo</i>. Жодних досліджень канцерогенності не проводилось або не потрібно для маркетингової підтримки акалабрутинібу за поточними показаннями.</p> <p>Раніше проведені доклінічні дослідження з додатковими токсикологічними дослідженнями, які були завершені після подання початкової заявки на реєстрацію препарату, свідчать на користь застосування малеату акалабрутинібу в таблетках за запропонованими показаннями.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: right;">12 вересня 2023 р.</p> <p>/підпис/  <p>(підпис)  Maryam Rafie-Kolpin</p> <p>(ПІБ)</p> </p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**







**Профпереклад**  
переклад і локалізація

Україна, м. Київ  
вул. Ділова, 5Б,  
оф. 605  
+38 044 22 999 02  
[www.profpereklad.ua](http://www.profpereklad.ua)  
[info@profpereklad.ua](mailto:info@profpereklad.ua)

## CERTIFICATE OF TRANSLATION

Translator's full name: Yuliia Kostiuchyk  
Diploma M18 # 093341 dated 30 June 2018

Following document was translated:

From English into Ukrainian:

1. Rafie-Kolpin Maryam\_202304110850 (1)

*I confirm that this translation is accurate and consistent among each other.*

Translator's Signature:



Date: 25.05.2023

ЕП Цвєрхун Юрій  
Юрійович

## Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

## Clinical Trial Report No 1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	CALQUENCE® (INN: Acalabrutinib maleate) 100 mg film-coated tablets
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden (Manufacture, QC testing, Primary and secondary packing, Batch release)
4. Studies conducted:	Yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Changes requiring new marketing authorisation of the medicinal product: • Changes in active substance that do not result in a new active substance: <input checked="" type="checkbox"/> <i>diferent salt</i> , ester, complex/derivative (same active moiety of molecule) • Changes in the strength, pharmaceutical form and method of administration: <input checked="" type="checkbox"/> change in or <i>addition of the new pharmaceutical form</i>
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A 2-Part, Phase I, Open-label, Single-dose, Sequential Randomized Crossover Study of Acabrutinib Maleate Tablet in Healthy Subjects to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from 24 Jun 2020 (first subject first visit) till 20 Jan 2021 (last subject last visit)
8. Countries, where clinical trial has been conducted	United States of America

<p>9. Number of trial subjects</p>	<p>Part 1:</p> <p>planned: 28 actual: 30</p> <p>Part 2:</p> <p>planned: 24 actual: 24</p>
<p>10. Objective and secondary endpoints of clinical trial</p>	<p><b>Primary objectives:</b></p> <p>Part 1</p> <p>To assess the relative bioavailability of the acalabrutinib maleate tablet compared with acalabrutinib capsules in fasted state</p> <p>Part 2:</p> <p>To assess the impact of drug substance particle size on the bioavailability of acalabrutinib maleate tablets</p> <p><b>Secondary objectives</b></p> <p>Part 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the ACP-5862 PK profile of the acalabrutinib maleate tablet compared with acalabrutinib capsule in a fasted state.</li> <li>• To evaluate the effects of PPI rabeprazole on acalabrutinib and its metabolite (ACP-5862)</li> </ul> <p>PK profiles obtained after dosing the acalabrutinib maleate tablet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate the effect of food on acalabrutinib and its metabolite (ACP-5862) PK obtained after dosing the acalabrutinib maleate tablet.</li> <li>• To assess the safety and tolerability of single doses of acalabrutinib maleate tablet in healthy subjects.</li> <li>• To measure pharmacodynamic parameter BTK receptor occupancy for acalabrutinib maleate tablet and acalabrutinib capsule in isolated PBMCs.</li> </ul> <p>Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the impact of drug substance particle size on the ACP-5862 PK profile of acalabrutinib maleate tablets.</li> <li>• To compare PK of acalabrutinib maleate tablet versus acalabrutinib oral solution in healthy subjects.</li> <li>• To assess the safety and tolerability of single doses of acalabrutinib maleate tablets with</li> </ul>

	<p>various drug substance particle size distribution in healthy subjects.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the safety, tolerability, taste, and smell of single doses of acalabrutinib oral solution in healthy subjects.</li> </ul> <p><b>Exploratory Objectives</b></p> <p>Part 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate exposure differences by <i>H. pylori</i> breath test status (present vs absent).</li> <li>• To collect SmartPill pH information and to use this information as an input to PBPK model to calculate individual in vivo dissolution.</li> </ul>
11. Clinical trial design	<p><u>Part 1</u></p> <p>Part 1 of this study was an open-label, 3 treatment-period, 4-treatment, single-center, relative bioavailability, PPI effect, food-effect, randomized crossover study of a new acalabrutinib maleate tablet.</p> <p>Part 1 comprised of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•A Screening period of maximum of 28 days;</li> <li>•Three treatment periods during which subjects were resident from prior to the evening meal the nightbefore dosing with IMP (Day -1) until at least 48 hours after dosing; discharged on the morning of Day 3;and</li> <li>•A Follow-up Visit within 7 to 10 days</li> </ul> <p>There was a minimum washout period of at least 7 days between each acalabrutinib administration.</p> <p>Each subject received 3 of the following 4 treatments in 3 treatment periods under fasted or fed conditions. Subjects were randomized to receive a treatment sequence of either ABC, BAC, ABD, or BAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Treatment A: 100 mg acalabrutinib capsule, fasted state (&gt; 10 h)</li> <li>•Treatment B: 100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 1), fasted state (&gt; 10 h)</li> <li>•Treatment C: 100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 1), fed state</li> <li>•Treatment D: 20 mg rabeprazole × 1 (fasted) at 2 hours before administration of 100 mg acalabrutinibmaleate tablet (Variant 1) and following prior administration of 20 mg rabeprazole BID (with meals) onDays - 3, -2, and -1</li> </ul>

	<p><u>Part 2:</u> Part 2 of this study was an open-label, 4-treatment-period, 4-treatment, single-center, relative bioavailability, randomized, crossover study to determine the effect of particle size on the PK of a single dose of acalabrutinib maleate tablet.</p> <p>Part 2 comprised of:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•A Screening period of maximum 28 days;</li><li>•Four treatment periods during which subjects were resident prior to the evening meal the night before dosing with IMP (Day -1) until at least 48 hours after dosing; discharged on the morning of Day 3; and</li><li>•A Follow-up Visit within 7 to 10 days.</li></ul> <p>There was a minimum washout period of at least 3 days between each acalabrutinib administration.</p> <p>Each subject received the following treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Treatment A: 100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 1), fasted state</li><li>•Treatment B: 100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 2), fasted state</li><li>•Treatment C: 100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 3), fasted state</li><li>•Treatment D: 100 mg acalabrutinib solution, fasted state</li></ul>
12. Main inclusion criteria	For both Parts 1 and 2, the study included healthy male and female subjects aged 18 to 55 (inclusive) years who had a body mass between 18.5 and 30.0 kg/m <sup>2</sup> (inclusive) and weighed at least 50 kg and no more than 100 kg (inclusive).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Investigational Medicinal Products:</p> <p>Part 1:</p> <p>100mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 1), oral</p> <p>100 mg acalabrutinib capsule, oral</p> <p>20 mg rabeprazole tablet, oral</p> <p>Part 2:</p> <p>100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 1), oral</p> <p>100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 2), oral</p> <p>100 mg acalabrutinib maleate tablet (Variant 3), oral</p>

	100 mg acalabrutinib solution, oral
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Acalabrutinib capsule, 100mg, oral
15. Concomitant therapy	<p>Apart from paracetamol/acetaminophen no concomitant medication or therapy was allowed. After first dosing, ibuprofen (up to 1.2 g per 24-hour period) may have been administered at the discretion of the PI or designee.</p> <p>The subjects were instructed that no other medication is allowed, including herbal remedies, vitamin supplements and over-the-counter products, without the consent of the PI.</p> <p>Medication, which was considered necessary for the subject's safety and well-being, may have been given at the discretion of the PI during the residential period.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	Not applicable – Bioavailability study
17. Criteria for evaluation safety	<p><b>Extent of Exposure</b></p> <p>Individual dosing information is presented for each subject in Appendix 16.2.5.1.1 for Part 1 and Appendix 16.2.5.1.2 for Part 2.</p> <p>In Part 1 of the study, of the 30 randomized subjects, 28 received all 3 planned doses of treatment (A, B, C or A, B, D). One subject discontinued treatment due to an AE after having received 1 of the 3 planned doses (Treatment A). One subject discontinued treatment due to an AE after having received 2 (Treatments B and A) of the 3 planned doses.</p> <p>In Part 2 of the study, of the 24 randomized subjects, all received the planned doses of treatment (A, B, C, and D).</p>
18. Statistical methods	<p><b>Analysis Populations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Randomized Set: the randomized set consisted of all subjects randomized into the study.</li> <li>•Pharmacokinetic Analysis Set: the PK analysis set consisted of all subjects in the safety analysis set who had at least one quantifiable post-dose concentration with no important protocol deviations or AEs considered to have impacted on the analysis of the PK data. Data may have been excluded from the descriptive and inferential statistics for a specific treatment period as a result of the following: Data from subjects</li> </ul>

who experienced emesis during the course of the study, occurring at or before 2 times the median  $t_{max}$  of the affected treatment group. Data from subjects for whom the pre-dose concentration is  $> 5\%$  of  $C_{max}$  for acalabrutinib and ACP-5862 in a specific treatment period. The exclusion of any PK data or time points from the calculation of the PK parameters was documented by the PK Scientist including the reason(s) for exclusion.

- Pharmacodynamic Analysis Set: for Part 1 only, the PD analysis set consisted of all subjects in the safety analysis set who had at least one BTK-RO value post-dose.

- Safety Analysis Set: the safety analysis set for each study part included all subjects who received the dose in Treatment Period 1 and for whom any safety post-dose data were available. Unless otherwise stated the safety analysis set was used for the presentation of all demographic and disposition data, as well as all safety analyses. Exposure to IMP was also presented using the safety analysis set.

- Exploratory Analysis Set: the exploratory analysis set was not defined in the CSP.

**Part 1**

To assess the relative bioavailability of the acalabrutinib maleate tablet compared with acalabrutinib capsule in fasted state, the primary PK parameters of acalabrutinib and its metabolite, ACP-5862, was compared between

Treatment B (acalabrutinib maleate tablet) versus A (acalabrutinib capsule). The analyses were performed using a linear mixed effects analysis of variance model using the natural logarithm of  $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$  and  $AUC_{last}$  as the response variables, sequence, period, treatment as fixed effect and subject nested within sequence as random effect. Transformed back from the logarithmic scale, geometric means together with CIs (2-sided 95%) for  $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ , and  $AUC_{last}$  were estimated and presented. Also, ratios of geometric means together with CIs (2 sided 90%) were estimated and presented.

To evaluate the effect of proton pump inhibitor rabeprazole on acalabrutinib and

its metabolite (ACP-5862) PK profiles obtained after dosing the acalabrutinib maleate tablet, the primary PK parameters of acalabrutinib and its metabolite, ACP-5862, were compared between Treatment D (acalabrutinib plus rabeprazole) versus B (acalabrutinib maleate tablet), from the same ANOVA model.

To evaluate the effect of food on acalabrutinib and its metabolite (ACP-5862), PK obtained after dosing the acalabrutinib maleate tablet, the primary PK parameters of acalabrutinib and its metabolite, ACP-5862, were compared between Treatment C (fed) versus B (fasted) from the same ANOVA model.

If AUC<sub>inf</sub> was not determined for all subjects or all treatments, an alternative AUC measure, such as AUC to a fixed time point, may have been used in the evaluation of bioavailability, food effect/drug-drug interaction.

#### **Part 2**

To assess the impact of drug substance particle size on the bioavailability of acalabrutinib maleate tablets, the primary PK parameters of acalabrutinib and its metabolite, ACP-5862, were compared between Treatment B (Variant 2 - smaller than target) vs A (Variant 1 - target), C (Variant 3 - larger than target) vs A (Variant 1 - target), and C (Variant 3 - larger than target) vs B (Variant 2 - smaller than target) and the analyses were performed using a linear mixed effects analysis of variance model using the natural logarithm of C<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub> and AUCl<sub>ast</sub> as the response variables, sequence, period, treatment as fixed effect and subject nested within sequence as random effect. Transformed back from the logarithmic scale, geometric means together with CIs (2-sided 95%) for C<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub>, and AUCl<sub>ast</sub> were estimated and presented. Also, ratios of geometric means together with CIs (2 sided 90%) were estimated and presented.

To compare PK of acalabrutinib maleate tablet to acalabrutinib oral solution, the primary PK parameters of acalabrutinib and its metabolite, ACP-5862, were compared between treatments D (solution) versus A (Variant 1 - target), from the same ANOVA model.



	<p>If AUCinf was not determined for all subjects or all treatments, an alternative AUC measure, such as AUC to a fixed time point, may have been used in the evaluation of bioavailability, drug-drug interaction.</p> <p><b>Part 1 and 2</b></p> <p>Additionally, the 90% CI for the difference in median tmax were planned to be calculated and presented, using the same comparisons from the ANOVAs.</p> <p>The median differences and 90% CIs were planned to be tabulated for each comparison and analyte.</p> <p><b>Determination of Sample Size:</b></p> <p>A sample size of 24 evaluable healthy subjects was chosen based on the desire to gain adequate information while exposing as few healthy subjects as possible to the study procedures. In Part 1 of the study, 28 healthy subjects (7 per sequence group) were randomized into the study in order to have at least 24 evaluable healthy subjects complete the study (allowing for an approximate 20% dropout rate). In Part 2 of the study, 24 healthy subjects (12 per sequence group) were randomized into the study in order to have at least 20 evaluable healthy subjects complete the study (allowing for an approximate less than 25% dropout rate).</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p><b>Part 1</b></p> <p>The mean age of the subjects was 41.4 (SD 9.3) years. The majority of the subjects included in the study was male (83.3%) and White (50.0%) or Black/African American (46.7%). There were no notable observations for height, weight, or BMI; these data were as expected for this study population</p> <p><b>Part 2</b></p> <p>The mean age of the subjects was 39.0 (SD 9.5) years. The majority of the subjects included in the study were male (87.5%) and Black/African American (62.5%). There were no notable observations for height, weight, or BMI; these data were as expected for this study population.</p>
20. Efficacy results	Not applicable – Bioavailability study. Please see section 22 – Conclusion.
21. Safety results	<p><b>Part 1</b></p> <p>The 100 mg acalabrutinib capsule, 100 mg acalabrutinib maleate tablet, and 100 mg acalabrutinib maleate tablet co-administered</p>

with 20 mg rabeprazole were safe and well tolerated in this study.

This conclusion is based on the following results:

- Overall, 9 (30.0%) subjects had at least 1 AE.
- The only AE reported by more than 1 subject in any treatment group was headache (2 [6.7%] subjects).
- Overall, 2 (6.7%) subjects had at least 1 AE considered related to IMP according to Investigator's causality assessment.
- The majority of AEs were mild in intensity and there were no severe AEs.
- There were no fatal events or other SAEs.
- Overall, 5 subjects had elevated ALT values: Of these, 1 subject reported the AE of ALT increased that was mild in intensity and possibly related to IMP as per Investigator's assessment. This subject had also elevated AST values with normal bilirubin and alkaline phosphatase.
- There were 2 AEs leading to treatment discontinuation (moderate rash pruritic and mild ALT increased).
- No clinically relevant findings were observed for laboratory results (other than ALT increase), vital signs, and ECGs and no safety concerns were raised.
- There was no impact on study conduct or safety of subjects due to COVID-19.



**Part 2**

The Variants 1, 2, and 3 of the 100 mg acalabrutinib maleate tablet and 100 mg acalabrutinib solution were safe and well tolerated in this study. With regard to smell and taste, the smell of the acalabrutinib solution tested in

this study does not need to be artificially modified to be acceptable to subjects; future formulations to be dosed as oral solution should be taste-masked to improve palatability. These conclusions are based on the following results:

- Overall, 8 (33.3%) subjects experienced at least 1 AE.
- There were no AEs reported by more than 1 subject in either Treatment.
- Overall, 2 (8.3%) subjects experienced the AE of constipation.
- Overall, 1 (4.2%) subject had 1 AE considered related to IMP according to Investigator's causality assessment.

	<ul style="list-style-type: none"><li>• All AEs were mild in intensity.</li><li>• There were no AEs leading to treatment discontinuation or with outcome of death or SAEs.</li><li>• No clinically relevant findings were observed for laboratory results, vital signs, and ECGs and no safety concerns were raised.</li><li>• There was no impact on study conduct or safety of subjects due to COVID-19.</li><li>• The majority of subjects (20 out of 24 [83.3%]) did not experience a smell to the acalabrutinib solution.</li></ul> <p>The taste scores (intensity scale from 0 [low] to 10 [maximum]) were 5.8 points [bitter] and below 3 points for the other main taste scores (sour, metallic, salty, sweet, hot and spicy).</p>
22. Conclusion (summary)	<p><b>Pharmacokinetic</b></p> <p>Part 1:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acalabrutinib maleate tablet (Variant 1) had similar bioavailability as acalabrutinib capsule, based on the comparable exposures of acalabrutinib and ACP-5862 observed following oral administration of acalabrutinib maleate tablet versus acalabrutinib capsule.</li><li>• Co-administration of PPI (rabeprazole) with acalabrutinib maleate tablet (Variant 1) had no apparent effect on the PK exposures of acalabrutinib and ACP-5862.</li><li>• For acalabrutinib maleate tablet (Variant 1), food reduced the C<sub>max</sub> but had no effect on AUCs of acalabrutinib and ACP-5862.</li></ul> <p>Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acalabrutinib maleate tablet particle size had no effect on the PK of acalabrutinib and ACP-5862, based on the comparable exposures observed following oral administration of acalabrutinib maleate tablet with different particle sizes (Variant 1, 2, and 3).</li><li>• Acalabrutinib oral solution had higher C<sub>max</sub> and comparable AUCs for acalabrutinib and ACP-5862 compared to acalabrutinib maleate tablet (Variant 1).</li></ul> <p><b>Pharmacodynamic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No differences in BTK receptor occupancy across all treatment groups were observed.</li></ul> <p><b>Exploratory</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• The stomach pH was found not to influence the exposure to acalabrutinib maleate from 100 mg acalabrutinib maleate film coated tablets and therefore the in vivo dissolution of these tablets was not sensitive to stomach pH.</li></ul> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Overall, no new safety concerns were found with acalabrutinib maleate formulation and the new formulation was tolerated well.</li><li>• There was no impact on study conduct or safety of subjects due to COVID-19.</li><li>• The smell of the acalabrutinib solution tested in this study does not need to be artificially modified to be acceptable to subjects.</li></ul> <p><b>COVID-19 Pandemic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• The study was conducted during the COVID-19 pandemic. No COVID-19 related quality issues that impacted subject safety or data integrity were reported during this study. There has been no detectable impact by the pandemic on the overall quality of the study, including its conduct, data, and interpretation of results.</li></ul>
Applicant (registration certificate holder)	 <p>(signature)</p> <p>On behalf of Applicant Simon Rule</p>  <p>(full name)</p> <p>6/DEC/2023</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення  
експертизи реєстраційних матеріалів  
на лікарські засоби  
що подаються на державну реєстрацію  
(перереєстрацію), а також експертизу  
матеріалів про  
внесення змін до реєстраційних  
матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**Звіт про клінічне випробування № 1**

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, № за наявності)	CALQUENCE® (МНН: Акалабрутинібу малеат) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
2. Заявник	АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
3. Виробник	АстраЗенека АБ Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція (Виробництво, випробування контролю якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведено випробування:	Так
1) тип лікарського засобу, який був зареєстрований або буде зареєстрований	Зміни, що потребують нового реєстраційного посвідчення лікарського засобу: • Зміни в діючій речовині, які не призводять до появи нової діючої речовини: <input checked="" type="checkbox"/> <i>різні солі</i> , складні ефіри, комплекси/похідні (однакова активна частина молекули) • Зміни дозування, лікарської форми та способу застосування: <input checked="" type="checkbox"/> зміна або <i>додавання нової лікарської форми</i>
5. Назва клінічного випробування, код клінічного випробування	2-частинне, Фаза I, відкрите, однодозове, послідовне, рандомізоване перехресне дослідження таблеток акалабрутинібу малеату у здорових добровольців для оцінки відносної біодоступності, впливу інгібітора протонної помпи (рабепразолу), впливу їжі та впливу розміру часток
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 24 червня 2020 року (перший візит першого учасника) до 20 січня 2021 року (останній візит останнього учасника)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



9. Кількість досліджуваних	<p>Частина 1:</p> <p>запланована: 28 фактична: 30.</p> <p>Частина 2:</p> <p>запланована: 24 фактична: 24</p>
10. Мета та вторинні очікувані результати клінічного випробування	<p><b>Первинна мета:</b></p> <p>Частина 1</p> <p>Оцінка відносної біодоступності таблеток акалабрутинібу малеату порівняно з капсулами акалабрутинібу натщесерце</p> <p>Частина 2:</p> <p>Оцінка впливу розміру частинок лікарської речовини на біодоступність таблеток акалабрутинібу малеату</p> <p><b>Вторинна мета:</b></p> <p>Частина 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка профілю ФК АСР-5862 для таблеток акалабрутинібу малеату порівняно з капсулами акалабрутинібу натщесерце.</li> <li>• Оцінка впливу ІПП рабепразолу на акалабрутиніб та його метаболіт (АСР-5862) Профілі ФК, отримані після прийому таблетки акалабрутинібу малеату.</li> <li>• Оцінка впливу їжі на акалабрутиніб та його метаболіт (АСР-5862), отриманий після прийому таблетки акалабрутинібу малеату.</li> <li>• Оцінка безпеки та переносимості разових доз акалабрутинібу малеату у здорових досліджуваних.</li> <li>• Виміряти фармакодинамічний параметр заповнення рецепторів ВТК для таблеток акалабрутинібу малеату та капсул акалабрутинібу в ізольованих МКПК.</li> </ul> <p>Частина 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка впливу розміру частинок лікарської речовини на профіль ФК АСР-5862 таблеток акалабрутинібу малеату.</li> <li>• Порівняння ФК таблеток акалабрутинібу малеату та перорального розчину акалабрутинібу у здорових добровольців.</li> <li>• Оцінка безпеки та переносимості разових доз таблеток акалабрутинібу малеату з різним гранулометричним складом у здорових добровольців.</li> <li>• Оцінка безпеки, переносимості, смаку та запаху одноразових доз перорального розчину</li> </ul>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



	<p>акалабрутинібу у здорових добровольців.</p> <p><b>Мета дослідження</b></p> <p>Частина 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка різниці в експозиції залежно від статусу <i>H. pylori</i> за результатами дихального тесту (наявна чи відсутня).</li> <li>Збирати інформацію про рН SmartPill і використовувати цю інформацію як вхідні дані для фізіологічно обґрунтованої ФК моделі для розрахунку індивідуального розчинення <i>in vivo</i>.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p><u>Частина 1</u></p> <p>Частина 1 цього дослідження була відкритим, 3-періодичним, 4-терапевтичним, одноцентровим, рандомізованим перехресним дослідженням відносної біодоступності, ефекту ІПП, впливу прийому їжі нової таблетки акалабрутинібу малеату.</p> <p>1 частина містила:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Скринінговий період максимум 28 днів;</li> <li>Три періоди лікування, протягом яких пацієнти перебували в стаціонарі з моменту вечірнього прийому їжі напередодні прийому ДЛЗ (День -1) до щонайменше 48 годин після прийому; виписки вранці на День 3; і</li> <li>Візит подальшого спостереження протягом 7–10 днів</li> </ul> <p>Мінімальний період виведення становив щонайменше 7 днів між кожним прийомом акалабрутинібу.</p> <p>Кожен досліджуваний отримував 3 з наступних 4 видів лікування протягом 3 періодів лікування натщесерце або після прийому їжі. Досліджувані були рандомізовані для отримання послідовності лікування АБВ, БАВ, АБГ або БАГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Група лікування А: 100 мг акалабрутинібу в капсулах, натщесерце (&gt; 10 год)</li> <li>Група лікування Б: 100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 1), натщесерце (&gt; 10 год)</li> <li>Група лікування В: 100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 1), після прийому їжі</li> <li>Група лікування Г: 20 мг рабепразолу x 1 (натщесерце) за 2 години до прийому таблетки 100 мг акалабрутинібу малеату (Варіант 1) та після попереднього прийому 20 мг рабепразолу натщесерце (під час їжі) у Дні -3, -2, та -1</li> </ul>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p><u>Частина 2:</u>          Частина 2 цього дослідження була відкритим, одноцентровим, з 4 періодами, 4 групами лікування, відносною біодоступністю, рандомізованим, перехресним дослідженням для визначення впливу розміру частинок на ФК одноразової дози таблетки акалабрутинібу малеату.</p> <p>Частина 2 містила:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Скринінговий період максимум 28 днів;</li> <li>• чотири періоди лікування, протягом яких пацієнти перебували в стаціонарі з моменту вечірнього прийому їжі напередодні прийому ДЛЗ (День 1) до щонайменше 48 годин після прийому; виписки вранці на третій день; і</li> <li>• Візит подальшого спостереження протягом 7–10 днів.</li> </ul> <p>Мінімальний період виведення становив щонайменше 3 дні між кожним прийомом акалабрутинібу.</p> <p>Кожен досліджуваний отримував наступну схему лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Група лікування А: 100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 1), натщесерце</li> <li>• Група лікування Б: 100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 2), натщесерце</li> <li>• Група лікування В: 100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 3), натщесерце</li> <li>• Група лікування Г: 100 мг акалабрутинібу в розчині, натщесерце</li> </ul>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>В обох частинах 1 і 2 дослідження брали участь здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 (включно) років, з індексом маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> (включно) та вагою не менше 50 кг і не більше 100 кг (включно).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування</p>	<p>Досліджувані лікарські засоби:</p> <p>Частина 1:</p> <p>100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 1), перорально</p> <p>100 мг акалабрутинібу в капсулах, перорально</p> <p>Рабепразол, таблетки по 20 мг, перорально</p> <p>Частина 2:</p> <p>100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 1), перорально</p> <p>100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 2), перорально</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**





	100 мг акалабрутинібу малеату в таблетках (Варіант 3), перорально 100 мг акалабрутинібу в розчині, перорально
14. Референтний лікарський засіб, доза, спосіб застосування та дозування	Акалабрутиніб в капсулах, 100 мг, перорально
15. Супутня терапія	<p>Окрім парацетамолу/ацетамінофену, не дозволялося приймати жодних супутніх ліків чи терапії. Після першого прийому ібупрофен (до 1,2 г на 24 години) може призначатися на розсуд провідного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>Досліджуваних було проінструктовано, що без згоди провідного дослідника заборонено приймати будь-які інші ліки, включаючи фітопрепарати, вітамінні добавки та безрецептурні препарати.</p> <p>Ліки, які вважалися необхідними для безпеки та комфорту досліджуваного, могли надаватися на розсуд провідного дослідника під час перебування в стаціонарі.</p>
16. Критерії ефективності оцінки	Не застосовні – дослідження біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Ступінь впливу</b></p> <p>Індивідуальна інформація про дозування представлена для кожного досліджуваного у Додатку 16.2.5.1.1 для Частини 1 та Додатку 16.2.5.1.2 для Частини 2.</p> <p>У Частині 1 дослідження, з 30 рандомізованих досліджуваних 28 отримали всі 3 заплановані дози лікування (А, Б, В або А, Б, Г). Один пацієнт припинив лікування через НЯ після отримання 1 з 3 запланованих доз (Група лікування А). Один пацієнт припинив лікування через НЯ після отримання 2 (групи лікування Б і А) з 3 запланованих доз.</p> <p>В другій частині дослідження з 24 рандомізованих досліджуваних усі отримали заплановані дози лікування (А, Б, В і Г).</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Аналіз популяцій:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вибірка рандомізованих пацієнтів: вибірка рандомізованих пацієнтів складалася з усіх досліджуваних, рандомізованих для участі в дослідженні.</li> <li>Вибірка для фармакокінетичного аналізу: вибірка для фармакокінетичного аналізу складалася з усіх досліджуваних для аналізу безпеки, які мали принаймні одну кількісно вимірювану концентрацію після прийому дози</li> </ul>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



без важливих відхилень від протоколу або НЯ, які, як вважалося, вплинули на аналіз даних з фармакокінетики. Дані могли бути виключені з описової та вивідної статистики за певний період лікування внаслідок наступних причин: Дані від досліджуваних, у яких під час дослідження спостерігалася блювота, що у 2 рази перевищувала медіанний максимум відповідної групи лікування або раніше. Дані, отримані від досліджуваних, для яких концентрація препарату в крові до прийому чергової дози становить  $> 5\%$  від  $C_{max}$  для акалабрутинібу та АСР-5862 у певний період лікування. Виключення будь-яких даних ФК або часових точок з розрахунку параметрів ФК було задокументовано спеціалістом з ФК із зазначенням причини (причин) виключення.

- Вибірка для фармакодинамічного аналізу: тільки для Частини 1 вибірка для аналізу ФД складалася з усіх досліджуваних з вибірки для аналізу безпеки, які мали принаймні одне значення ВТК-RO після введення дози.

- Вибірка для аналізу безпеки: вибірка для аналізу безпеки для кожної частини дослідження включала усіх досліджуваних, які отримували дозу в Період лікування 1 і для яких були доступні будь-які дані з безпеки після введення дози. Якщо не зазначено інше, для представлення всіх демографічних даних і даних про дислокацію, а також усіх аналізів безпеки використовували вибірку для аналізу безпеки. Вплив ДЛЗ також був представлений за допомогою вибірки для аналізу безпеки.

- Вибірка для попереднього аналізу: вибірка для попереднього аналізу не була визначена у ПКД.

### Частина 1

Для оцінки відносної біодоступності таблеток акалабрутинібу малеату порівняно з капсулою акалабрутинібу натщесерце було проведено порівняння первинних параметрів ФК акалабрутинібу та його метаболіту, АСР-5862, між групою лікування Б (акалабрутиніб малеат в таблетках) порівняно з групою лікування А (акалабрутиніб в капсулах). Аналіз проводили за допомогою лінійної моделі дисперсійного аналізу змішаних ефектів з використанням натурального логарифма  $C_{max}$ ,  $AUC_{inf}$  та  $AUC_{last}$  як змінних відповіді, послідовності, періоду, лікування як фіксованого ефекту та досліджуваного, вкладеного в послідовність, як випадкового ефекту. Переведені з

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



логарифмічної шкали, геометричні середні значення разом з ДІ (2-сторонні 95 %) для  $C_{max}$ , AUCinf та AUClast були розраховані та представлені. Також було розраховано та представлено співвідношення середніх геометричних величин разом з ДІ (двосторонні 90 %). Для оцінки впливу інгібітора протонної помпи рабепразолу на профілі ФК акалабрутинібу та його метаболіту (АСР-5862), отримані після прийому таблетки акалабрутинібу малеату, первинні параметри ФК акалабрутинібу та його метаболіту, АСР-5862, порівнювали між групою лікування Г (акалабрутиніб плюс рабепразол) та групою лікування Б (акалабрутиніб малеат), за допомогою тієї ж самої моделі ANOVA.

Для оцінки впливу їжі на акалабрутиніб та його метаболіт (АСР-5862), ФК, отриманий після прийому таблетки акалабрутинібу малеату, первинні параметри ФК акалабрутинібу та його метаболіту, АСР-5862, порівнювали між групою лікування В (після прийому їжі) та Б (натщесерце) за допомогою тієї ж моделі ANOVA.

Якщо AUCinf визначалася не для всіх досліджуваних або не для всіх препаратів, для оцінки біодоступності, впливу їжі/взаємодії з лікарськими засобами, можна було використовувати альтернативний показник AUC, наприклад, AUC до фіксованої точки часу.

## **Частина 2**

Для оцінки впливу розміру частинок лікарської речовини на біодоступність таблеток акалабрутинібу малеату, порівнювали первинні параметри ФК акалабрутинібу та його метаболіту АСР-5862 між варіантами Лікування Б (Варіант 2 – менший за цільовий) та А (Варіант 1 – цільовий), В (Варіант 3 – більший за цільовий) та А (Варіант 1 – цільовий), та В (Варіант 3 – більший за цільовий) проти В (Варіант 2 – менший за цільовий), а аналіз проводили за допомогою лінійної моделі дисперсійного аналізу зі змішаними ефектами з використанням натурального логарифма  $C_{max}$ , AUCinf та AUClast як змінних відгуку, послідовності, періоду, лікування як фіксованого ефекту та досліджуваного, вкладеного в послідовність, як випадкового ефекту. Переведені з логарифмічної шкали, геометричні середні значення разом з ДІ (2-сторонні 95 %) для  $C_{max}$ , AUCinf та AUClast були розраховані та представлені. Також було

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p>розраховано та представлено співвідношення середніх геометричних величин разом з ДІ (двосторонні 90 %).</p> <p>Для порівняння ФК таблеток акалабрутинібу малеату та перорального розчину акалабрутинібу первинні параметри ФК акалабрутинібу та його метаболіту, АСР-5862, порівнювали між варіантами лікування Г (розчин) та А (Варіант 1 – мішень) за допомогою тієї ж моделі ANOVA.</p> <p>Якщо <math>AUC_{inf}</math> визначалася не для всіх досліджуваних або не для всіх препаратів, для оцінки біодоступності, впливу їжі/взаємодії з лікарськими засобами можна було використовувати альтернативний показник AUC, наприклад, AUC до фіксованої точки часу.</p> <p><b>Частина 1 та 2</b></p> <p>Крім того, планувалося розрахувати та представити 90 % ДІ для різниці в медіані <math>t_{max}</math>, використовуючи ті ж самі порівняння з ANOVA. Медіанні різниці та 90 % ДІ планувалося занести в таблицю для кожного порівняння й аналізу.</p> <p><b>Визначення обсягу вибірки:</b></p> <p>Розмір вибірки з 24 здорових досліджуваних, які піддаються оцінці, був обраний на основі бажання отримати адекватну інформацію, при цьому піддаючи процедурам дослідження якомога менше здорових досліджуваних. У першій частині дослідження було рандомізовано 28 здорових досліджуваних (по 7 у кожній групі послідовності) для того, щоб щонайменше 24 здорових досліджуваних завершили дослідження (з урахуванням приблизно 20 % частоти вибування пацієнтів). У другій частині дослідження було рандомізовано 24 здорових досліджуваних (по 12 у кожній групі послідовності) для того, щоб щонайменше 20 здорових досліджуваних завершили дослідження (з урахуванням приблизно менш ніж 25 % частоти вибування пацієнтів).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса та ін.)</p>	<p><b>Частина 1</b></p> <p>Середній вік досліджуваних становив 41,4 (СВ 9,3) рік. Більшість досліджуваних, включених у дослідження, були чоловіками (83,3 %) та білими (50,0 %) або чорношкірими/афроамериканцями (46,7 %). Помітних спостережень за зростом, вагою або ІМТ не було; ці дані були очікуваними для цієї досліджуваної популяції.</p> <p><b>Частина 2</b></p> <p>Середній вік досліджуваних становив 39,0 (СВ</p>

ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО



	9,5) рік. Більшість досліджуваних, включених у дослідження, були чоловіками (87,5 %) та чорношкірими/афроамериканцями (62,5 %). Помітних спостережень за зростом, вагою або ІМТ не було; ці дані були очікуваними для цієї досліджуваної популяції.
20. Результати оцінки ефективності	Не застосовні – дослідження біоеквівалентності. Див. розділ 22 – Висновки.
21. Результати оцінки безпеки	<p><b>Частина 1</b></p> <p>Капсули акалабрутинібу 100 мг, таблетки акалабрутинібу малеату 100 мг та таблетки акалабрутинібу малеату 100 мг, які застосовували разом з рабепразолом 20 мг, були безпечними та добре переносилися в цьому дослідженні.</p> <p>Цей висновок ґрунтується на наступних результатах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом, 9 (30,0 %) пацієнтів мали щонайменше 1 НЯ.</li> <li>• Єдиним НЯ, про яке повідомили більше ніж 1 пацієнт у будь-якій групі лікування, був головний біль (2 [6,7 %] пацієнти).</li> <li>• Загалом, у 2 (6,7 %) досліджуваних було щонайменше 1 НЯ, пов'язане з ДЛЗ, згідно з оцінкою причинно-наслідкового зв'язку, проведеною дослідником.</li> <li>• Більшість НЯ були легкого ступеня тяжкості, тяжких НЯ не було.</li> <li>• Не було летальних випадків або інших НЯ.</li> <li>• Загалом, у 5 пацієнтів були підвищені показники АЛТ: 3 них 1 пацієнт повідомив про підвищення АЛТ, яке було помірним за інтенсивністю і, можливо, пов'язане з ДЛЗ за оцінкою дослідника. У цього пацієнта також були підвищені показники АСТ при нормальних показниках білірубіну та лужної фосфатази.</li> <li>• Було зафіксовано 2 НЯ, що призвели до припинення лікування (помірний висип, свербіж та помірне підвищення АЛТ).</li> <li>• Не було виявлено клінічно значущих змін лабораторних показників (окрім підвищення АЛТ), показників життєдіяльності та ЕКГ, а також не було виявлено жодних проблем, пов'язаних з безпекою.</li> <li>• COVID-19 не впливав на проведення дослідження або безпеку досліджуваних.</li> </ul> <p><b>Частина 2</b></p> <p>Варіанти 1, 2 і 3 таблеток акалабрутинібу малеату по 100 мг і розчину акалабрутинібу по 100 мг були безпечними та добре переносилися в цьому дослідженні. Що стосується запаху і</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

Україна  
Державна служба з питань  
ліцензування лікарських засобів  
телефон: 3707434

смаку, то запах розчину акалабрутинібу, випробуваного в цьому дослідженні, не потрібно штучно змінювати, щоб зробити його прийнятним для досліджуваних; майбутні препарати, які будуть дозуватися у вигляді розчину для перорального застосування, повинні бути замасковані для поліпшення смакових відчуттів. Ці висновки ґрунтуються на наступних результатах:

- Загалом, 8 (33,3 %) пацієнтів мали щонайменше 1 НЯ.
- Більше ніж 1 пацієнт не повідомив про жодне НЯ в обох групах лікування.
- Загалом, у 2 (8,3 %) пацієнтів виникло НЯ у вигляді закрепу.
- 1 (4,2 %) пацієнт мав 1 НЯ, пов'язане з ДЛЗ, згідно з оцінкою причинно-наслідкового зв'язку, проведеною дослідником.
- Всі НЯ були легкого ступеня інтенсивності.
- Не було зафіксовано жодних НЯ, що призводили до припинення лікування або призводили до летального наслідку чи СНЯ.
- Не було виявлено клінічно значущих відхилень у лабораторних показниках, показниках життєдіяльності та ЕКГ, а також не було виявлено жодних проблем, що стосуються безпеки.
- COVID-19 не впливав на проведення дослідження або безпеку досліджуваних.
- Більшість досліджуваних (20 з 24 [83,3 %]) не відчували запаху розчину акалабрутинібу. Оцінка смаку (за шкалою інтенсивності від 0 [низька] до 10 [максимальна]) становила 5,8 бала [гіркий] і нижче 3 балів для інших основних смакових оцінок (кислий, металевий, солоний, солодкий, гострий і пряний).

22. Висновок (резюме)

**Фармакокінетика**  
Частина 1:

- Таблетки акалабрутинібу малеату (Варіант 1) мали подібну біодоступність, як і капсули акалабрутинібу, виходячи з порівняльних експозицій акалабрутинібу та АСР-5862, що спостерігалися після перорального застосування таблеток акалабрутинібу малеату порівняно з капсулами акалабрутинібу.
- Сумісне застосування ППІ (рабепразол) з таблеткою акалабрутинібу малеату (Варіант 1) не мало видимого впливу на експозицію акалабрутинібу та АСР-5862 у плазмі крові.
- Для таблеток акалабрутинібу малеату (Варіант

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	<p>1), їжа знижувала <math>C_{max}</math>, але не впливала на AUC акалабрутинібу та ACP-5862.</p> <p>Частина 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Розмір часток таблеток акалабрутинібу малеату не впливав на ФК акалабрутинібу та ACP-5862, виходячи з порівнянних експозицій, що спостерігалися після перорального застосування таблеток акалабрутинібу малеату з різними розмірами часток (Варіанти 1, 2 та 3).</li> <li>Пероральний розчин акалабрутинібу мав вищу <math>C_{max}</math> та порівнянну AUC для акалабрутинібу та ACP-5862, порівняно з таблеткою акалабрутинібу малеату (Варіант 1).</li> </ul> <p><b>Фармакодинаміка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Відмінностей у заповненні рецепторів ВТК у всіх групах лікування не виявлено.</li> </ul> <p><b>Дослідницькі дані</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Було встановлено, що рН шлунка не впливає на експозицію акалабрутинібу малеату з таблеток по 100 мг акалабрутинібу малеату, вкритих плівковою оболонкою, і тому розчинення цих таблеток <i>in vivo</i> не було чутливим до рН шлунка.</li> </ul> <p><b>Безпека</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Загалом не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою при застосуванні акалабрутинібу малеату, нова лікарська форма переносилася добре.</li> <li>COVID-19 не впливав на проведення дослідження або безпеку досліджуваних.</li> <li>Запах розчину акалабрутинібу, випробуваного в цьому дослідженні, не потрібно штучно змінювати, щоб зробити його прийнятним для досліджуваних.</li> </ul> <p><b>Пандемія COVID-19</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідження проводилося під час пандемії COVID-19. Під час цього дослідження не було зафіксовано жодних проблем з якістю, пов'язаних з COVID-19, які б вплинули на безпеку досліджуваних або цілісність даних. Пандемія не мала помітного впливу на загальну якість дослідження, включаючи його проведення, дані та інтерпретацію результатів.</li> </ul>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>/підпис/ _____</p> <p>(підпис)</p> <p>Від імені заявника Simon Rule</p> <p>/підпис/ _____</p> <p>(ПІБ) <span style="float: right;">6 ГРУДНЯ 2023 р.</span></p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



Annex 30  
to the Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of Registration Materials  
Pertinent to Medicinal Products  
Submitted for the State Registration (Re-  
Registration) and for Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of  
Changes to Registration Materials during  
the Validity Period of Registration  
Certificate (item 4 section IV)



**Clinical Trial Report No 2**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	CALQUENCE® (INN: Acalabrutinib maleate) 100 mg film-coated tablets
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden (Manufacture, QC testing, Primary and secondary packing, Batch release)
4. Studies conducted:	Yes
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Changes requiring new marketing authorisation of the medicinal product: • Changes in active substance that do not result in a new active substance: <input checked="" type="checkbox"/> <i>diferent salt</i> , ester, complex/derivative (same active moiety of molecule) • Changes in the strength, pharmaceutical form and method of administration: <input checked="" type="checkbox"/> change in or <i>addition of the new pharmaceutical form</i>
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Treatment, 2-Period, Crossover Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of Acababrutinib Tablet and Acababrutinib Capsule (D8223C00013)
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from 25 Feb 2021 (first subject first visit) till 10 May 2021 (last subject last visit)
8. Countries, where clinical trial has been conducted	United States of America
9. Number of trial subjects	planned: 64 actual: 66
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<b>Primary objective(s):</b> To demonstrate the bioequivalence of AMT and acalabrutinib capsule, administered in the fasted state.



	<p><b>Secondary objective(s):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• To compare the pharmacokinetic (PK) profile of ACP-5862, the active metabolite of acalabrutinib, following administration of AMT and acalabrutinib capsule.</li><li>• To compare the safety and tolerability of single doses of AMT and acalabrutinib capsule.</li></ul> <p><b>Exploratory objective(s):</b> To measure the pharmacodynamics (PD) of acalabrutinib</p>
11. Clinical trial design	<p>This study was in healthy subjects at 3 study centers in the US.</p> <p>The study was designed to demonstrate the bioequivalence of AMT (Treatment A) compared with the marketed acalabrutinib capsule (Treatment B) in the fasted state.</p> <p>The study comprised:</p> <p>Visit 1: A screening period of up to 28 days before first dosing.</p> <p>Visit 2: Two treatment periods: Subjects were admitted to the study center on Day -2 of Treatment Period 1 to confirm eligibility before first dosing. Eligibility criteria were reconfirmed on Day -1 of each treatment period.</p> <p>Visit 3: A Follow-up Visit/Early Termination Visit was conducted 7 to 10 days after last administration of IMP.</p>
12. Main inclusion criteria	Healthy male subjects, and female subjects of non-childbearing potential, 18 to 55 years of age (inclusive), with a body mass index (BMI) between 18.5 to 30 kg/m <sup>2</sup> inclusive and weighed at least 50 kg and no more than 100 kg inclusive at Screening, and who were non-smokers
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Acalabrutinib maleate tablet (AMT), 100mg
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Acalabrutinib capsule, 100mg

15. Concomitant therapy	Apart from paracetamol/acetaminophen (up to 2 g per day), no concomitant medication or therapy was allowed.
16. Criteria for evaluation efficacy	No efficacy was evaluated (bioequivalence study) Primary PK parameters: Acalabrutinib - AUCinf, AUClast, Cmax. Secondary PK parameters: Acalabrutinib - tmax, t1/2λz, MRT, λz, CL/F, Vz/F. Metabolite ACP-5862 - AUCinf, AUClast, Cmax, tmax, t1/2λz, MRT, λz, M:P[AUC], M:P[Cmax].
17. Criteria for evaluation safety	<b>Safety Variables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events (AEs)/serious AEs (SAEs).</li> <li>• Laboratory assessments (hematology, coagulation, clinical chemistry, urinalysis).</li> <li>• Physical examination.</li> <li>• Standard 12-lead electrocardiogram (ECG).</li> <li>• Vital signs (systolic and diastolic blood pressure [BP], pulse, respiratory rate, tympanic temperature).</li> </ul>
18. Statistical methods	<b>Analysis Populations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized Set: all subjects randomized into the study.</li> <li>• Pharmacokinetic Analysis Set: all subjects in the safety analysis set who had at least 1 quantifiable post-dose acalabrutinib concentration with no important protocol deviations or AEs considered to impact the analysis of the PK data.</li> <li>• Safety Analysis Set: all subjects who received at least 1 dose of IMP in Treatment Period 1 and for whom any post dose safety data were available.</li> </ul>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Overall, the median age of the subjects was 36 years (range: 18 to 56 years) and mean (SD) BMI was 26.4 (2.64) kg/m <sup>2</sup> . Of the 66 randomized subjects, 62 (93.9%) were male and 4 (6.1%) were female. The majority of subjects were of White race (33 subjects, 50.0%) and of 'Not Hispanic or Latino' ethnicity (52 subjects, 78.8%).
20. Efficacy results	Not applicable – Bioequivalence study. Please see section 22 - Conclusion
21. Safety results	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No AEs with outcome of death, SAEs, or AEs leading to discontinuation of IMP/withdrawal from study were reported during the study.</li> <li>• Overall, 11 (16.7%) subjects experienced 16 AEs during the treatment periods. All reported AEs were of Grade 1 intensity with the exception of one Grade 2 intensity AE of dizziness following AMT</li> </ul>

	<p>(Treatment A).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• The incidence of AEs in terms of occurrence and relatedness was higher following Treatment A compared to acalabrutinib capsule (Treatment B), but given the small number of AEs overall this did not raise any concerns for the AMT formulation.</li><li>• The COVID-19 pandemic did not impact the safety results of this study (no COVID-19 cases reported during the study).</li></ul>
22. Conclusion (summary)	<p><b>Pharmacokinetics and Pharmacodynamics</b> Bioequivalence was achieved between AMT and acalabrutinib capsule, based on the statistically equivalent PK exposures of acalabrutinib and metabolite ACP-5862 following oral administration of AMT and acalabrutinib capsule under fasted state. BTK target occupancy was similar between the AMT and acalabrutinib capsule formulations.</p> <p><b>Safety</b> No safety or tolerability concerns were identified in this study following single doses of AMT and acalabrutinib capsule and the safety profile of the AMT formulation is considered acceptable.</p> <p><b>COVID-19 Pandemic</b> The COVID-19 pandemic was not judged to meaningfully impact the overall quality of the study, including the conduct, data, and interpretation of results.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p> (signature)</p> <p>On behalf of Applicant Simon Rule  _____ (full name)</p> <p style="text-align: right;">6/DEC/2023</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення  
експертизи реєстраційних матеріалів  
на лікарські засоби  
що подаються на державну реєстрацію  
(перереєстрацію), а також експертизу  
матеріалів про  
внесення змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

### Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, № за наявності)	CALQUENCE® (МНН: Акалабрутинібу малеат) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
2. Заявник	АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
3. Виробник	АстраЗенека АБ Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція (Виробництво, випробування контролю якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведено випробування:	Так
1) тип лікарського засобу, який був зареєстрований або буде зареєстрований	Зміни, що потребують нового реєстраційного посвідчення лікарського засобу: • Зміни в діючій речовині, які не призводять до появи нової діючої речовини: <input checked="" type="checkbox"/> <i>різні солі</i> , складні ефіри, комплекси/похідні (однакова активна частина молекули) • Зміни дозування, лікарської форми та способу застосування: <input checked="" type="checkbox"/> зміна або <i>додавання нової лікарської форми</i>
5. Назва клінічного випробування, код клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, 2-етапне, перехресне випробування I фази за участю здорових добровольців для оцінки біоеквівалентності акалабрутинібу в таблетках та акалабрутинібу в капсулах (D8223C00013)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 25 лютого 2021 року (перший візит першого учасника) до 10 травня 2021 року (останній візит останнього учасника)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 64 фактична: 66
10. Мета та вторинні очікувані результати клінічного випробування	<b>Первинна мета:</b> Продемонструвати біоеквівалентність АМТ та акалабрутинібу в капсулах, що <b>приймають</b>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



	натщесерце.
	<p><b>Вторинна мета:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти фармакокінетичний (ФК) профіль АСР-5862, активного метаболіту акалабрутинібу, після введення АМТ та акалабрутинібу в капсулах.</li> <li>• Порівняти безпеку та переносимість одноразових доз АМТ та акалабрутинібу в капсулах.</li> </ul> <p><b>Мета дослідження:</b> Вимірювання фармакодинаміки (ФД) акалабрутинібу</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Випробування проводили за участю здорових добровольців у 3 дослідницьких центрах США.</p> <p>Метою дослідження було продемонструвати біоеквівалентність АМТ (Група А) порівняно з наявним на ринку акалабрутинібу в капсулах (Група Б) при прийомі натщесерце.</p> <p>Випробування складалось з:</p> <p>Візит 1: Скринінговий період до 28 днів перед першим прийомом лікарського засобу.</p> <p>Візит 2: Два періоди лікування: Досліджуваних приймали до дослідницького центру на День 2 1-го періоду лікування для підтвердження відповідності критеріям відбору перед першим прийомом лікарського засобу. Критерії відбору повторно підтверджували на День 1 кожного періоду лікування.</p> <p>Візит 3: Візит подальшого спостереження/візит дострокового припинення участі в дослідженні проводився через 7–10 днів після останнього прийому ДЛЗ.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки без дітородного потенціалу віком від 18 до 55 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м2 включно та з вагою не менше 50 кг та не більше 100 кг включно під час скринінгу, які не є курцями
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Акалабрутинібу малеат (АМТ), таблетки, 100 мг
14. Референтний лікарський засіб, доза, спосіб застосування та дозування	Акалабрутиніб капсули, 100 мг
15. Супутня терапія	Окрім парацетамолу/ацетамінофену (до 2 г на добу), не дозволялося приймати жодних супутніх ліків чи терапії.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**



16. Критерії ефективності оцінки	<p>Ефективність не оцінювали (дослідження біоеквівалентності)</p> <p>Первинні параметри ФК:  Акалабрутиніб – AUCinf (площа під фармакокінетичною кривою), AUClast (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до часу досягнення останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню), Cmax (середня максимальна концентрація).</p> <p>Вторинні параметри ФК: Акалабрутиніб – tmax, t1/2λz, MRT, λz, CL/F, Vz/F. Метаболіт ACP-5862 – AUCinf, AUClast, Cmax, tmax, t1/2λz, MRT, λz, M:P[AUC], M:P[Cmax].</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Параметри безпеки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Небажані явища (НЯ)/серйозні НЯ (СНЯ).</li> <li>• Лабораторні дослідження (гематологія, коагуляція, клінічна хімія, аналіз сечі).</li> <li>• Медичний огляд.</li> <li>• Стандартна електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях.</li> <li>• Життєві показники (систоличний і діастолічний артеріальний тиск [АТ], пульс, частота дихання, температура барабанної перетинки).</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Аналіз популяцій:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рандомізована вибірка: всі досліджувані, рандомізовані для участі в дослідженні.</li> <li>• Вибірка для фармакокінетичного аналізу: всі досліджувані з вибірки для аналізу безпеки, які мали принаймні 1 кількісно вимірювану концентрацію акалабрутинібу після прийому дози без важливих відхилень від протоколу або НЯ, які, як вважається, вплинули на аналіз ФК даних.</li> <li>• Група аналізу безпеки: всі досліджувані, які отримали щонайменше 1 дозу ДЛЗ у періоді лікування 1 і для яких були доступні будь-які дані з безпеки після введення дози.</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса та ін.)	<p>Загалом середній вік досліджуваних становив 36 років (діапазон від 18 до 56 років), а середня (СВ) ІМТ – 26,4 (2,64) кг/м<sup>2</sup>. З 66 рандомізованих досліджуваних 62 (93,9 %) становили чоловіки та 4 (6,1 %) – жінки. Більшість досліджуваних належали до білої раси (33 досліджуваних, 50,0 %) та до етнічної групи «не іспанського та не латиноамериканського походження» (52 досліджуваних, 78,8 %).</p>
20. Результати оцінки ефективності	<p>Не застосовні – дослідження біоеквівалентності.  Див. розділ 22 – Висновки</p>

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**

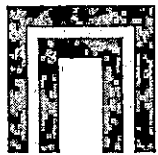


21. Результати оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час дослідження не було зареєстровано жодних НЯ, що призвели до смерті, СНЯ або НЯ, що призвели до припинення прийому ДЛЗ/виходу з дослідження.</li> <li>• Загалом, у 11 (16,7 %) суб'єктів протягом періоду лікування зареєстровано 16 НЯ. Всі зареєстровані НЯ були 1-го ступеня тяжкості, за винятком одного НЯ 2-го ступеня тяжкості, пов'язаного із запамороченням після прийому АМТ (Група А).</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота виникнення та взаємозв'язку НЯ була вищою після лікування групи А порівняно з лікуванням акалабрутинібом в капсулах (Група Б), але з огляду на невелику кількість НЯ в цілому це не викликало жодних занепокоєнь щодо препарату АМТ.</li> <li>• Пандемія COVID-19 не вплинула на безпеку результатів цього дослідження (не було зареєстровано жодного випадку COVID-19).</li> </ul>
22. Висновок (резюме)	<p><b>Фармакокінетика та фармакодинаміка</b>  Біоеквівалентність була досягнута між АМТ акалабрутинібу в капсулах, на основі статистично еквівалентних експозицій ФК акалабрутинібу та метаболіту АСР-5862 після перорального застосування АМТ та акалабрутинібу в капсулах натщесерце. Захоплення мішені ВТК було подібним між препаратами АМТ та акалабрутинібу в капсулах.</p> <p><b>Безпека</b>  У цьому дослідженні не було виявлено жодних проблем, пов'язаних з безпекою або переносимістю одноразових доз АМТ та акалабрутинібу в капсулах, і профіль безпеки препарату АМТ вважається прийнятним.</p> <p><b>Пандемія COVID-19</b>  Пандемія COVID-19 не мала значного впливу на загальну якість дослідження, включаючи проведення, дані та інтерпретацію результатів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____ /підпис/ _____ (підпис)</p> <p>Від імені заявника  Simon Rule</p> <p>_____ /підпис/ _____</p> <p>(ПІБ)</p>

6 ГРУДНЯ 2023 р.

**ПЕРЕКЛАД  
ВІРНО**





**Profpereklad**  
translation and localisation

5B Dilova Str.,  
office 605,  
Kyiv, Ukraine  
+38 044 22 999 02  
[www.profpereklad.ua](http://www.profpereklad.ua)  
[info@profpereklad.ua](mailto:info@profpereklad.ua)

**CERTIFICATE OF TRANSLATION**

Translator's full name: Anastasiiia Ratushna  
Diploma M23 # 027013 dated 31 May 2023

Following document was translated:

From English into Ukrainian:  
1. 2023dec11-annex-30\_clinical studyD8223C00013-signed

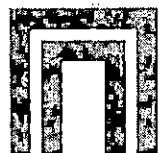
*I confirm that this translation is accurate and consistent among each other.*

Translator's Signature:



Date: 18.12.2023





# Profpereklad

translation and localisation

5B Dilova Str.,  
office 605,  
Kyiv, Ukraine  
+38 044 22 999 02  
[www.profpereklad.ua](http://www.profpereklad.ua)  
[info@profpereklad.ua](mailto:info@profpereklad.ua)

## CERTIFICATE OF TRANSLATION

Translator's full name: Anastasiia Ratushna  
Diploma M23 # 027013 dated 31 May 2023

Following document was translated:

From English into Ukrainian:

- 2023dec11-annex-30-clinical studyD8220C00018-signed

*I confirm that this translation is accurate and consistent among each other.*

Translator's Signature:



Date: 18.12.2023