

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Calquence 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg акалабрутиниб (acalabrutinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Твърда капсула с жълто тяло, синьо капаче, размер 1 (20 mm), с надпис „ACA 100 mg“ с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Calquence като монотерапия или в комбинация с обинутузумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана преди това хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Calquence като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), които са получили най-малко една предходна терапия.

Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб (BR) е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом (MCL), които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT).

Calquence като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантелноклетъчен лимфом (MCL), който не е бил лекуван преди това с ВТК инхибитор.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза Calquence като монотерапия или в комбинация с други лекарствени продукти е 100 mg акалабрутиниб два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза 200 mg).

Дозовият интервал е приблизително 12 часа.

Лечението с Calquence трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За комбинирани схеми вижте кратката характеристика на продукта на всеки лекарствен продукт за информацията относно дозировката (за подробности относно комбинираните схеми вж. точка 5.1).

Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб

Calquence трябва да се прилага в ден 1 на цикъл 1 (всеки цикъл е 28 дни) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Бендамустин трябва да се прилага с доза 90 mg/m² в дните 1 и 2 на всеки цикъл за общо 6 цикъла. Ритуксимаб трябва да се прилага с доза 375 mg/m² в ден 1 на всеки цикъл за общо 6 цикъла. Пациентите, постигащи отговор (частичен отговор [PR] или пълен отговор [CR]) след първите 6 цикъла, могат да получат като поддържаща терапия ритуксимаб 375 mg/m² в ден 1 през един цикъл за максимум 12 допълнителни дози, започвайки от цикъл 8 до цикъл 30.

Коригиране на дозата

Нежелани реакции

Препоръчителните промени на дозата Calquence при нежелани реакции степен ≥ 3 при пациенти, получаващи Calquence като монотерапия и Calquence в комбинация с обинтузумаб, са дадени в Таблица 1.

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции степен ≥ 3 при пациенти, получаващи Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, са дадени в Таблица 2.

Таблица 1. Препоръчително коригиране на дозата при нежелани реакции*

Нежелана реакция	Поява на нежеланата реакция	Промяна на дозата (Начална доза = 100 mg приблизително през 12 часа)
Тромбоцитопения степен 3 с кървене, Тромбоцитопения степен 4 или Неутропения степен 4, продължаваща над 7 дни Други видове нехематологична токсичност степен 3 или по-висока	Първа и втора	Прекъснете приложението на Calquence след отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходно ниво, Calquence може да се поднови със 100 mg приблизително през 12 часа
	Трета	Прекъснете приложението на Calquence след отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходно ниво, Calquence може да се поднови с намалена честота на 100 mg веднъж дневно

Нежелана реакция	Поява на нежеланата реакция	Промяна на дозата (Начална доза = 100 mg приблизително през 12 часа)
	Четвърта	Преустановете приложението на Calquence

*Нежелани реакции, степенувани по Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) версия 4.03.

Таблица 2. Препоръчително коригиране на дозата при нежелани реакции степен $\geq 3^*$ при пациенти, получаващи Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб

Нежелана реакция	Промяна на дозата бендамустин[†]	Промяна на дозата Calquence
Неутропения	При неутропения степен 3 или степен 4 [‡] : Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	Ако неутропения степен 4 продължава повече от 7 дни, тогава прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво приложението на Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота – 100 mg веднъж дневно (2-ра и 3-та поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 4-та поява на нежелана реакция.
Тромбоцитопения	При тромбоцитопения степен 3 или степен 4: Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	При тромбоцитопения степен 3 със значително кървене или степен 4 прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота 100 mg веднъж дневно (2-ра и 3-та поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 3-та поява на нежелана реакция при тромбоцитопения със значително кървене. Преустановете приложението на Calquence при 4-та поява на нежелана реакция.

Нежелана реакция	Промяна на дозата бендамустин [†]	Промяна на дозата Calquence
Друга хематологична токсичност степен 4 [§] или неконтролирана токсичност степен 3	Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	Прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво приложението на Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота – 100 mg веднъж дневно (2-ра и 3-та поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 4-та поява на нежелана реакция.
Нехематологични токсичности степен 3 или по-голяма	Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	Прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен 2 или до изходно ниво приложението на Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота – 100 mg веднъж дневно (2-ра поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 3-та поява на нежелана реакция.

*Нежелани реакции, степенувани съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 4.03.

[†]За всички токсичности, които не са изброени в тази таблица, вижте валидната за региона кратка характеристика на продукта, съдържащ бендамустин.

[‡]Обмислете употреба на миелоидни растежни фактори преди да правите промени на дозата бендамустин.

[§]Лимфопения степен 4 е очакван резултат при лечение с бендамустин и ритуксимаб. Промяна на дозата поради лимфопения се очаква само ако се счита за клинично важно от изследователите, напр. свързани повтарящи се инфекции.

[¶]Дозата може да се увеличи повторно по преценка на лекаря, ако пациентът понася намалена доза за ≥ 4 седмици.

Вижте кратката характеристика на продукта на всеки лекарствен продукт, използван в комбинация с Calquence, за допълнителна информация относно лечението на токсичности.

Взаимодействия

Препоръките относно употребата на Calquence с инхибитори или индуктори на CYP3A и със средства, намаляващи стомашната киселинност, са представени в Таблица 3 (вж. точка 4.5).

Таблица 3. Употреба с инхибитори или индуктори на CYP3A и със средства, намаляващи стомашната киселинност

	Съпътстващ лекарствен продукт	Препоръчителна употреба на Calquence
Инхибитори на CYP3A	Силен инхибитор на CYP3A	Избягвайте съпътстващо приложение. Ако тези инхибитори ще се използват краткосрочно (като напр. антиинфекциозни средства в рамките на седем дни), прекъснете приложението на Calquence.
	Умерен инхибитор на CYP3A	Без коригиране на дозата. Проследявайте пациентите внимателно за нежелани реакции, ако приемат умерени инхибитори на CYP3A.
	Слаб инхибитор на CYP3A	Без коригиране на дозата.
Индуктори на CYP3A	Силен индуктор на CYP3A	Избягвайте съпътстващо приложение.
Средства, намаляващи стомашната киселинност	Инхибитори на протонната помпа	Избягвайте съпътстващо приложение.
	H2-рецепторни антагонисти	Calquence да се приема 2 часа преди (или 10 часа след) приема на H2-рецепторен антагонист.
	Антиациди	Интервалът между приема на лекарствените продукти трябва да бъде най-малко 2 часа.

Пропусната доза

Ако пациент пропусне доза Calquence за повече от 3 часа, той трябва да бъде инструктиран да приеме следващата доза в редовно планираното време. Не трябва да се приема двойна доза Calquence, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане са лекувани в клиничните проучвания на Calquence. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс над 30 ml/min). Трябва да се поддържа хидратация и нивата на серумния креатинин да се проследяват периодично. Calquence трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) само ако ползата надхвърля риска и тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност. Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A, Child-Pugh B или общ билирубин между 1,5-3 пъти над горната граница на нормата [ULN] и всяка стойност на AST). Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане обаче трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност. Не се препоръчва употребата на Calquence при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C или общ билирубин >3 пъти ULN и всяка стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Тежко сърдечно заболяване

Пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване са изключвани от клиничните проучвания с Calquence.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Calquence при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Calquence е за перорално приложение. Капсулите трябва да се гълтат цели с вода в приблизително едно и също време всеки ден, със или без храна (вж. точка 4.5). Капсулите не трябва да се дъвчат, разтварят или отварят, тъй като това може да повлияе на абсорбцията на лекарствения продукт в организма.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвоизлив

Големи хеморагични събития, включително в централната нервна система и стомашно-чревен кръвоизлив, някои с летален изход, са настъпили при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Тези събития са възникнали при пациенти със и без тромбоцитопения. Като цяло събитията, свързани с кръвене, са по-леки, като включват образуване на синини и петехии (вж. точка 4.8).

Механизмът на събитията, свързани с кръвене, не е добре изяснен.

Пациентите, получаващи антитромбозни средства, може да имат повишен риск от кръвоизлив. Необходимо е повишено внимание при приложение на антитромбозни средства и трябва да се има предвид допълнително проследяване за признаци на кръвене, ако съпътстващото приложение е необходимо от медицинска гледна точка. Варфарин или други антагонисти на витамин К не трябва да се прилагат едновременно с Calquence.

Обмислете ползата/риска от спиране на Calquence за най-малко 3 дни преди и след операция.

Инфекции

Сериозни инфекции (бактериални, вирусни или гъбични), включително летални събития, са възникнали при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Тези инфекции възникват предимно при отсъствие на неутропения, като неутропенична инфекция се съобщава при 10,1% от пациентите, получаващи монотерапия, и 23,9% от пациентите, получаващи комбинирана терапия. Наблюдавани са инфекции, причинени от реактивиране на вируса на хепатит В (HBV) и херпес зостер вирус (HZV), аспергилоза и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) (вж. точка 4.8).

Вирусна реактивация

Съобщават се случаи на реактивиране на вируса на хепатит В при пациенти, получаващи Calquence. Преди започване на лечение с Calquence трябва да се установи статуса на вируса на хепатит В (HBV). Ако пациентите имат серология, позитивна за хепатит В, преди началото на лечението трябва да се направи консултация със специалист по чернодробни заболявания и пациентът трябва да се проследява и да се лекува според местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

Съобщават се случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), включително летални случаи, след употреба на Calquence в контекста на предходна или съпътстваща имunosупресивна терапия. Лекарите трябва да имат предвид PML в диференциалната диагноза при пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако има съмнение за PML, трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението с Calquence трябва да се прекъсне до изключване на PML. Ако съществува някакво съмнение, трябва да се помисли за консултация с невролог и подходящи диагностични мерки по отношение на PML, включително ЯМР, препоръчително с контраст, изследване на гръбначномозъчна течност (CSF) за ДНК на JC вирус и повторни неврологични оценки.

Да се има предвид профилактика в съответствие със стандарта за лечение при пациенти с повишен риск от опортюнистични инфекции. Проследявайте пациентите за признаци и симптоми на инфекция и лекувайте съгласно медицинската практика.

Цитопении

Цитопении степен 3 или 4, появяващи се в хода на лечението, включително неутропения, анемия и тромбоцитопения, възникват при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Проследявайте пълната кръвна картина според медицинските показания (вж. точка 4.8).

Втори първични злокачествени заболявания

Втори първични злокачествени заболявания, включително рак на кожата и рак, който не засяга кожата, възникват при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Случаи на рак на

кожата се съобщават често. Проследявайте пациентите за поява на рак на кожата и ги съветвайте да се предпазват от излагане на слънце (вж. точка 4.8).

Предсърдно мъждене

Предсърдно мъждене/трептене възниква при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Проследявайте за симптоми (напр. сърцебиене, замайване, синкоп, болка в гърдите, диспнея) на предсърдно мъждене и предсърдно трептене и направете ЕКГ според медицинските показания (вж. точки 4.5 и 4.2). При пациенти, които получават предсърдно мъждене по време на терапия с Calquence, трябва да се направи задълбочена оценка на риска от тромбоемболично заболяване. При пациенти с висок риск от тромбоемболично заболяване трябва да се има предвид стриктно контролирано лечение с антикоагуланти и възможности за лечение, алтернативни на Calquence.

Синдром на туморен разпад

Съобщава се за синдром на туморен разпад (СТР) при терапия с Calquence. Пациентите, за които се счита, че са с риск от СТР (напр. наличие на масивно заболяване на изходно ниво), трябва да бъдат оценени за възможен риск от развитие на СТР и да се проследяват внимателно, както е клинично показано.

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Съобщава се за интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит при пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб при MCL. Проследявайте пациентите за белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит (напр. кашлица, диспнея или хипоксия) и лекувайте ИББ/пневмонит, както е клинично показано.

Други лекарствени продукти

Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A с Calquence може да доведе до повишена експозиция на акалабрутиниб и следователно до по-висок риск от токсичност. И обратно, едновременното приложение на индуктори на CYP3A може да доведе до намалена експозиция на акалабрутиниб и следователно до риск от липса на ефикасност. Съпътстващото приложение с мощни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Ако тези инхибитори ще се използват за кратко време (като напр. антиинфекциозни средства в рамките на седем дни), лечението с Calquence трябва да се прекъсне. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност, ако се използва умерен инхибитор на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.5). Съпътстващото приложение с мощни индуктори на CYP3A трябва да се избягва поради риск от липса на ефикасност.

Calquence съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Акалабрутиниб и неговият активен метаболит се метаболизират предимно чрез ензима цитохром P450 3A4 (CYP3A4), като и двете вещества са субстрати на P-gp и протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на акалабрутиниб

Инхибитори на CYP3A/P-gp

Едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP3A/P-gp (200 mg итраконазол веднъж дневно за 5 дни) повишава C_{max} и AUC на акалабрутиниб съответно 3,9 пъти и 5,0 пъти при здрави участници (N=17).

Съпътстващото приложение с мощни инхибитори на CYP3A/P-gp трябва да се избягва. Ако мощните инхибитори на CYP3A/P-gp (напр. кетоназол, кониваптан, кларитромицин, индинавир, итраконазол, ритонавир, телапревир, позаконазол, вориконазол) ще се използват краткосрочно, лечението с Calquence трябва да се прекъсне (вж. точка 4.2).

Едновременното приложение с умерени инхибитори на CYP3A (400 mg флуконазол като единична доза или 200 mg изавуконазол като многократна доза за 5 дни) при здрави участници повишава C_{max} и AUC на акалабрутиниб с 1,4 пъти до 2 пъти, докато C_{max} и AUC на активният метаболит АСП-5862 намалява с 0,65 пъти до 0,88 пъти, спрямо когато акалабрутиниб е бил прилаган самостоятелно. Не е необходимо коригиране на дозата при комбинация с умерени инхибитори на CYP3A. Проследявайте пациентите внимателно за нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на акалабрутиниб

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на мощен индуктор на CYP3A (600 mg рифампицин веднъж дневно за 9 дни) намалява C_{max} и AUC на акалабрутиниб съответно с 68% и 77% при здрави участници (N=24).

Съпътстващото приложение на мощните индуктори на активността на CYP3A (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин) трябва да се избягва. Съпътстващото лечение с жълт кантарион, който може непредвидимо да намали плазмените концентрации на акалабрутиниб, трябва да се избягва.

Лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност

Разтворимостта на акалабрутиниб намалява при повишаване на pH. Едновременното приложение на акалабрутиниб с антиацид (1 g калциев карбонат) намалява AUC на акалабрутиниб с 53% при здрави участници. Едновременното приложение с инхибитор на протонната помпа (40 mg омепразол за 5 дни) намалява AUC на акалабрутиниб с 43%.

Ако е необходимо лечение със средство, намаляващо киселинността, помислете за използване на антиацид (напр. калциев карбонат) или H₂-рецепторен антагонист (напр. ранитидин или фамотидин). При употреба с антиациди интервалът между приема на лекарствата трябва да бъде най-малко 2 часа (вж. точка 4.2). При H₂-рецепторните антагонисти Calquence трябва да се приема 2 часа преди (или 10 часа след) приема на H₂-рецепторния антагонист.

Поради продължителния ефект на инхибиторите на протонната помпа раздалечаването във времето спрямо приема на инхибиторите на протонната помпа може да не елиминира взаимодействието с Calquence и поради това съпътстващото приложение трябва да се избягва (вж. точка 4.2).

Активни вещества, чиито плазмени концентрации може да се променят от Calquence

Субстрати на CYP3A

Въз основа на данни *in vitro* не може да се изключи инхибиране на CYP3A4 от акалабрутиниб на ниво черва и може да се повиши експозицията на субстрати на CYP3A4, чувствителни към метаболизъм чрез CYP3A в червата. Необходимо е повишено внимание, ако акалабрутиниб се прилага едновременно с перорално прилагани субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен диапазон (напр. циклоспорин, ерготамин, пимозид).

Ефект на акалабрутиниб върху субстрати на CYP1A2

Проучвания *in vitro* показват, че акалабрутиниб индуцира CYP1A2. Едновременното приложение на акалабрутиниб със субстрати на CYP1A2 (напр. теофилин, кофеин) може да намали тяхната експозиция.

Ефекти на акалабрутиниб и неговия активен метаболит, ACP-5862, върху лекарствени транспортни системи

Акалабрутиниб може да повиши експозицията на едновременно прилагани субстрати на BCRP (напр. метотрексат) чрез инхибиране на BCRP в червата (вж. точка 5.2). За свеждане до минимум на потенциала за взаимодействие в стомашночревния (СЧ) тракт пероралните субстрати на BCRP с тесен терапевтичен диапазон, като напр. метотрексат, трябва да се приемат най-малко 6 часа преди или след акалабрутиниб.

ACP-5862 може да повиши експозицията на едновременно прилагани субстрати на MATE1 (напр. метформин) чрез инхибиране на MATE1 (вж. точка 5.2). Пациентите, приемащи едновременно лекарствени продукти с фармакокинетика, зависима от MATE1 (напр. метформин), трябва да се проследяват за признаци на променена поносимост в резултат на повишена експозиция на съпътстващо прилаганото лекарство, докато получават Calquence.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване, докато получават Calquence.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на акалабрутиниб при бременни жени. Въз основа на находки от проучвания при животни може да съществува риск за плода от експозиция на акалабрутиниб по време на бременност. При плъхове е наблюдавана дистокия (трудно или протрахирано раждане), а приложението при бременни зайци е свързано с намален фетален растеж (вж. точка 5.3).

Calquence не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с акалабрутиниб.

Кърмене

Не е известно дали акалабрутиниб се екскретира в кърмата. Липсват данни относно ефекта на акалабрутиниб върху кърмачето или образуването на кърма. Акалабрутиниб и неговият активен метаболит присъстват в млякото на плъхове в период на лактация. Не може да се изключи риск за кърменото дете. Кърмачките се съветват да не кърмят по време на лечение с Calquence и в продължение на 2 дни след получаване на последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Calquence върху фертилитета при хора. В едно неклинично проучване на акалабрутиниб при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху показателите на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Calquence не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с акалабрутиниб обаче се съобщава за умора и замайване и пациентите, които получат тези симптоми, трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При 1 478 пациенти, лекувани с Calquence като монотерапия, най-честите ($\geq 20\%$) нежелани лекарствени реакции (НЛР) от всяка степен са инфекция, диария, главоболие, мускулно-скелетна болка, образуване на синини, кашлица, артралгия, умора, гадене и обрив. Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции степен ≥ 3 са инфекция, левкопения, неутропения, анемия, второ първично злокачествено заболяване и тромбоцитопения.

Calquence в комбинация с обинутузумаб

При 223 пациенти, лекувани с Calquence като част от комбинирана терапия, най-честите ($\geq 20\%$) НЛР от всяка степен са инфекция, мускулно-скелетна болка, диария, главоболие, левкопения, неутропения, кашлица, умора, артралгия, гадене, замайване и запек. Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции степен ≥ 3 са левкопения, неутропения, инфекция, тромбоцитопения и анемия.

Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб

При 297 пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, най-честите ($\geq 20\%$) НЛР от всяка степен са неутропения, гадене, обрив, диария, мускулно-скелетна болка, главоболие, умора, повръщане, запек, анемия и тромбоцитопения. Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции степен ≥ 3 са неутропения, обрив, тромбоцитопения, анемия, пневмония, втори първични злокачествени заболявания, хипертония и втори първични злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са установени в клинични проучвания при пациенти, получаващи Calquence за лечение на хематологични злокачествени заболявания. Медианата на продължителността на лечението с Calquence като монотерапия от сборните данни е 38,2 месеца. Медианата на продължителността на лечението с Calquence при пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, е 28,6 месеца.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системно-органния клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са на първо място. Освен това съответната категория по честота за всяка НЛР е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции* при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с монотерапия с акалабрутиниб (n=1 478)

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен $\geq 3^*$ (%)
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести (25,8)	1,2
	Пневмония	Много чести (15,8)	8,7
	Синузит	Много чести (11,4)	0,4
	Инфекция на пикочните пътища	Чести (9,9)	1,8
	Бронхит	Чести (9,7)	0,6
	Инфекции с херпес вирус [†]	Чести (9,1)	0,9
	Назофарингит	Чести (8,3)	0
	Инфекции с Aspergillus [†]	Нечести (0,7)	0,6
	Реактивиране на хепатит В	Нечести (0,4)	0,3
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Второ първично злокачествено заболяване (ВПЗЗ) [†]	Много чести (17,6)	6,7
	Немеланомно злокачествено заболяване на кожата [†]	Чести (9,9)	1,4
	ВПЗЗ с изключение на немеланомно злокачествено заболяване на кожата [†]	Чести (9,7)	5,5
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения [†]	Много чести (19,4)	17,5
	Анемия [†]	Много чести (17,1)	9,5

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
	Тромбоцитопения†	Много чести (11,5)	6,2
	Лимфоцитоза	Нечести (0,5)	0,3
Нарушения на метаболизма и храненето	Синдром на туморен лизис	Нечести (0,5)	0,4
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести (36,5)	1,2
	Замайване	Много чести (13,9)	0,1
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене/трептене†	Чести (7,4)	2,3
Съдови нарушения	Образуване на синини†	Много чести (30,9)	0
	Контузия	Много чести (20,7)	0
	Петехии	Чести (8,9)	0
	Екхимози	Чести (5,7)	0
	Кървоизлив/хематом†	Много чести (16,3)	3,2
	Стомашно-чревен кървоизлив	Нечести (0,9)	0,7
Стомашно-чревни нарушения	Вътречерепен кървоизлив	Нечести (0,1)	0,1
	Хипертония†	Много чести (11,9)	4,9
	Епистаксис	Чести (8,0)	0,3
	Диария	Много чести (36,7)	2,6
	Гадене	Много чести (21,8)	0,8
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Запек	Много чести (15,2)	0,1
	Коремна болка†	Много чести (14,5)	1,2
	Повръщане	Много чести (14,0)	0,7
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Обрив†	Много чести (20,3)	0,9
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Мускулно-скелетна болка†	Много чести (31,9)	1,8
	Артралгия	Много чести (24,0)	0,9
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести (23,6)	2,0
	Астения	Чести (7,0)	0,9

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Изследвания[§] (находки въз основа на резултати от изследвания)	Намален хемоглобин [‡]	Много чести (47,4)	10,8
	Намален абсолютен брой неутрофили [‡]	Много чести (43,9)	24,0
	Намален брой тромбоцити [‡]	Много чести (36,9)	9,5

*Според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 4.03.

[†]Включва голям брой термини за НЛР.

[‡]Представя честотата на лабораторни находки, не на съобщените нежелани събития.

[§]Представени като стойности на степените по CTCAE.

Таблица 5. Нежелани лекарствени реакции* при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с акалабрутиниб като комбинирана терапия (n=520)

	Calquence + обинутузумаб N=223		Calquence + BR N=297	
СОК по MedDRA и термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Инфекции и инфестации				
Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести (31,4)	1,8	Много чести (18,2)	0,3
Синузит	Много чести (15,2)	0,4	Чести (6,4)	0
Назофарингит	Много чести (13,5)	0,4	Чести (5,4)	0
Инфекция на пикочните пътища	Много чести (13)	0,9	Много чести (11,1)	1,7
Пневмония	Много чести (10,8)	5,4	Много чести (16,2)	8,8
Бронхит	Чести (9,9)	0	Чести (6,4)	0,3
Инфекции с херпес вирус [†]	Чести (6,7)	1,3	Много чести (12,8)	1,0
Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	Нечести (0,4)	0,4	С неизвестна честота	0
Реактивация на хепатит В	Нечести (0,9)	0,1	Чести (1,3)	0,3
Инфекции с Aspergillus [†]	С неизвестна честота	0	Нечести (0,3)	0,3

	Calquence + обинутузумаб N=223		Calquence + BR N=297	
СОК по MedDRA и термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени				
Второ първично злокачествено заболяване†(ВПЗЗ)	Много чести (13)	4,0	Много чести (17,8)	7,4
Немеланомно злокачествено кожно заболяване†	Чести (7,6)	0,4	Много чести (11,1)	2,0
ВПЗЗ, с изключение на немеланомен рак на кожата†	Чести (6,3)	3,6	Чести (9,8)	5,4
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Неутропения†	Много чести (31,8)	30	Много чести (54,9)	50,2
Тромбоцитопения†	Много чести (13,9)	9	Много чести (22,9)	9,8
Анемия†	Много чести (11,7)	5,8	Много чести (24,2)	9,4
Лимфоцитоза	Нечести (0,4)	0,4	Нечести (0,7)	0
Нарушения на метаболизма и храненето				
Синдром на туморен разпад	Чести (1,8)	1,3	Чести (1,3)	1,3
Нарушения на нервната система				
Главоболие	Много чести (43)	0,9	Много чести (30,3)	1,3
Замаяност	Много чести (23,8)	0	Много чести (14,5)	0,7
Сърдечни нарушения				
Предсърдно мъждене/трептене†	Чести (3,1)	0,9	Чести (6,7)	4,0
Съдови нарушения				
Образуване на синини†	Много чести (38,6)	0	Много чести (14,1)	0,3
Контузии	Много чести (27,4)	0	Много чести (11,1)	0
Петехии	Много чести (11,2)	0	Чести (2,0)	0
Екхимоза	Чести (3,1)	0	Чести (3,0)	0,3
Кръвоизлив/хематом†	Много чести (17,5)	1,3	Много чести (15,5)	1,0
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести (3,6)	0,9	Нечести (0,3)	0
Вътречерепен кръвоизлив	Нечести (0,9)	0	С неизвестна честота	0
Хипертония†	Много чести (13,5)	3,6	Много чести (12,5)	5,7
Епистаксис	Чести (8,5)	0	Чести (2,7)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Пневмонит±	-	-	Чести (2,4)	0,3

	Calquence + обинутузумаб N=223		Calquence + BR N=297	
СОК по MedDRA и термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Стомашно-чревни нарушения				
Диария	Много чести (43,9)	4,5	Много чести (37,4)	3,0
Гадене	Много чести (26,9)	0	Много чести (42,8)	1,3
Запек	Много чести (20,2)	0	Много чести (24,6)	1,0
Повръщане	Много чести (19,3)	0,9	Много чести (25,6)	0,7
Болка в корема [†]	Много чести (14,8)	1,3	Много чести (12,1)	2,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Обрив [†]	Много чести (30,9)	1,8	Много чести (39,1)	9,8
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Мускулно-скелетна болка [†]	Много чести (44,8)	2,2	Много чести (34,3)	3,7
Артралгия	Много чести (26,9)	1,3	Много чести (17,5)	0,7
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Умора	Много чести (30,5)	1,8	Много чести (29,3)	2,7
Астения	Чести (7,6)	0,4	Много чести (10,4)	1,0
Изследвания[¶]				
Намален абсолютен брой неутрофили [§]	Много чести (57,4)	35	Много чести (76,8)	56,6
Намален брой тромбоцити [§]	Много чести (46,2)	10,8	Много чести (69,4)	17,8
Понижен хемоглобин [§]	Много чести (43,9)	9	Много чести (79,5)	10,8
Повишена аланин аминотрансфераза [‡]	-	-	Чести (9,1)	4,4
Повишена аспартат аминотрансфераза [‡]	-	-	Чести (8,1)	3,0

*Според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 4.03.

[†]Включва голям брой термини за НЛР.

±Съобщава се за едно събитие с летален изход.

§Представя честотата на лабораторни находки, не на съобщените нежелани събития.

¶Представени като стойности на степените по CTCAE.

‡Нежелана реакция само за групата на Calquence + BR в проучването ECHO.

Описание на избрани нежелани реакции

Преустановяване на приема и намаляване на дозата поради нежелани реакции

От 1 478 пациенти, лекувани с Calquence като монотерапия, преустановяване поради нежелани реакции се съобщава при 14,6% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват пневмония, тромбоцитопения и диария. Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 5,9% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват реактивиране на хепатит В, сепсис и диария.

От 223 пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с обинутумаб, преустановяване поради нежелани реакции се съобщава при 10,8% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват пневмония, тромбоцитопения и диария. Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 6,7% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват неутропения, диария и повръщане.

От 297 пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, преустановяване поради нежелани реакции се съобщава при 42,8% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват COVID-19, свързана с COVID-19 пневмония, неутропения и пневмония. Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 10,1% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват неутропения и гадене.

Старческа възраст

От 1 478 пациенти в клиничните проучвания с Calquence като монотерапия, 42% са на възраст над 65 години и под 75 години, а 20,6% са на 75 години или по-възрастни. Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността или ефикасността между пациенти ≥ 65 години и по-младите.

От 223 пациенти в клиничните проучвания на Calquence като комбинирана терапия с обинутумаб 47% на възраст над 65 години и под 75 години, а 26% са на 75 години или по-възрастни. Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността или ефикасността между пациенти ≥ 65 години и по-младите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране на акалабрутиниб и не са установени симптомите на предозиране. В случай на предозиране пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EL02.

Механизъм на действие

Акалабрутиниб е селективен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (ВТК). ВТК е сигнална молекула на пътищата на В-клетъчния антигенен рецептор (BCR) и цитокиновите рецептори. В В-клетките ВТК сигнализирането води до В-клетъчна преживяемост и пролиферация и е необходимо за клетъчната адхезия, мембранный транспорт и хемотаксиса.

Акалабрутиниб и неговият активен метаболит, АСП-5862, образуват ковалентна връзка с цистеинов остатък в активния център на ВТК, което води до необратимо инактивиране на ВТК с минимални взаимодействия извън таргета.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, на които е прилаган акалабрутиниб 100 mg два пъти дневно, медианата на ангажиране на ВТК $\geq 95\%$ в стационарно състояние в периферната кръв се поддържа в продължение на 12 часа, което води до инактивиране на ВТК през целия препоръчителен дозов интервал.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на акалабрутиниб върху QTc интервала е оценен при 46 здрави участници – мъже и жени, в едно рандомизирано, двойнослепо задълбочено проучване по отношение на QT интервала с плацебо и положителни контроли. При супратерапевтична доза, 4 пъти над максималната препоръчителна доза, Calquence не удължава QT/QTc интервала в клинично значима степен (напр. не по-голям или равен на 10 ms) (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.3).

Клинична ефикасност и безопасност

Пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ

Безопасността и ефикасността на Calquence при нелекувана преди това ХЛЛ са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (ELEVATE-TN) при 535 пациенти. Пациентите получават Calquence плюс обинутузумаб, Calquence като монотерапия или обинутузумаб плюс хлорамбуцил. В ELEVATE-TN са включени пациенти на възраст 65 години или по-възрастни или на възраст между 18 и 65 години със съпътстващи заболявания, 27,9% от пациентите имат CrCl < 60 ml/min. От пациентите на възраст < 65 години 16,1% имат медиана на CIRS-G скор 8. В проучването е позволено пациентите да получават антитромбозни средства. Пациенти, които се нуждаят от антикоагулация с варфарин или еквивалентни антагонисти на витамин К, са изключени.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 в 3 рамена за получаване на:

- Calquence плюс обинутузумаб (Calquence+G): Calquence 100 mg се прилага два пъти дневно, като се започва в Цикъл 1 Ден 1 до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Обинутузумаб започва да се прилага в Цикъл 2 Ден 1 за максимално 6 цикъла на лечение. Обинутузумаб 1 000 mg се прилага в Дни 1 и 2 (100 mg в Ден 1 и 900 mg в Ден 2), 8 и 15 от Цикъл 2, последвано от 1 000 mg в Ден 1 от Цикли 3 до 7. Всеки цикъл е 28 дни.

- Calquence като монотерапия: Calquence 100 mg се прилага два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
- Обинутузумаб плюс хлорамбуцил (GClb): Обинутузумаб и хлорамбуцил се прилагат за максимално 6 цикъла на лечение. Обинутузумаб 1 000 mg се прилага в Дни 1 и 2 (100 mg в Ден 1 и 900 mg в Ден 2), 8 и 15 от Цикъл 1, последвано от 1 000 mg в Ден 1 от Цикли 2 до 6. Хлорамбуцил 0,5 mg/kg се прилага в Дни 1 и 15 от Цикли 1 до 6. Всеки цикъл е 28 дни.

Пациентите са стратифицирани по мутационен статус по отношение на 17p делеция (наличие спрямо отсъствие), функционален статус по ECOG (0 или 1 спрямо 2) и географски регион (Северна Америка и Западна Европа спрямо Други). След потвърдена прогресия на заболяването 45 пациенти, рандомизирани в рамото на GClb, преминават към Calquence като монотерапия. В Таблица 6 са обобщени изходните демографски данни и характеристиките на заболяването на проучваната популация.

Таблица 6. Изходни характеристики на пациентите с нелекувана преди това ХЛЛ в (ELEVATE-TN)

Характеристика	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Calquence като монотерапия N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
Възраст, години; медиана (диапазон)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Мъже; %	62	62	59,9
Бяла раса; %	91,6	95	93,2
Функционален статус по ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Медиана на времето от диагностицирането (месеци)	30,5	24,4	30,7
Заболяване с голям туморен товар с лимфни възли ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Цитогенетика/FISH категория; %			
17p делеция	9,5	8,9	9
11q делеция	17,3	17,3	18,6
TP53 мутация	11,7	10,6	11,9
Немутирал IGHV	57,5	66,5	65,5
Комплексен кариотип (≥ 3 аномалии)	16,2	17,3	18,1
Стадий по Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП) в рамото на Calquence+G спрямо рамото на GClb, оценена от Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) по критериите на Международния семинар по хронична лимфоцитна левкемия (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL) 2008 с включване на пояснение за свързаната с лечението лимфоцитоза (Cheson 2012). При медиана на проследяване 28,3 месеца ПБП според IRC показва 90% статистически значимо намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ в рамото на Calquence+G в сравнение с рамото на GClb. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 7.

Таблица 7. Резултати за ефикасност според оценката на IRC при пациенти с ХЛЛ в (ELEVATE-TN)

	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Calquence като монотерапия N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
Преживяемост без прогресия*			
Брой събития (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Смъртни случаи (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Медиана (95% CI), месеци	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-стойност	< 0,0001	< 0,0001	-
Оценка на 24 месеца, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Обща преживяемост^a			
Смъртни случаи (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Най-добра степен на общ отговор* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-стойност	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигната; CR=пълнен отговор; CRi=пълнен отговор с непълно възстановяване на кръвната картина; nPR=нодуларен частичен отговор; PR=частичен отговор; PD=прогресиращо заболяване;

*Според оценката на IRC.

[†]Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^a Медианата на обща преживяемост не е достигната и в двете рамена.

Резултатите за ПБП за Calquence със или без обинутузумаб си съответстват в подгрупите, включително високорисковите характеристики. В популацията с ХЛЛ с висок риск (17p делеция, 11q делеция, TP53 мутация или немутирал IGHV), HR за ПБП за Calquence със или без обинутузумаб спрямо обинутузумаб плюс хлорамбуцил е съответно 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] и 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)].

Таблица 8. Анализ на ПБП по подгрупи (Проучване ELEVATE-TN)

	Calquence като монотерапия			Calquence+G		
	N	Коефициент на риск	95% CI	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички участници	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)

	Calquence като монотерапия			Calquence+G		
	N	Коефициент на риск	95% CI	N	Коефициент на риск	95% CI
17p делеция						
Да	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Не	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 мутация						
Да	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Не	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17p делеция или/и TP53 мутация						
Да	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Не	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV мутация						
Мутирал	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Немутирал	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
11q делеция						
Да	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Не	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Комплексен кариотип						
Да	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Не	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

При дългосрочните данни медианата на проследяването е 58,2 месеца за рамото с CALQUENCE+G, 58,1 месеца за рамото с Calquence и 58,2 месеца за рамото с GClb. Медианата на ПБП, оценена от изследователя (investigator, INV), за монотерапия с CALQUENCE+G и CALQUENCE не е достигната и е 27,8 месеца в рамото с GClb. Към момента на последното заключване на данните общо 72 пациенти (40,7%), първоначално рандомизирани в рамото с GClb, са преминали към монотерапия с CALQUENCE. Медианата на общата преживяемост не е достигната в нито едно от рамената с общо 76 смъртни случая: 18 (10,1 %) в рамото с CALQUENCE+G, 30 (16,8 %) в рамото с монотерапия с CALQUENCE и 28 (15,8 %) в рамото с GClb.

Таблица 9. Резултати за ефикасност според оценката на INV в (ELEVATE-TN) при пациенти с ХЛЛ

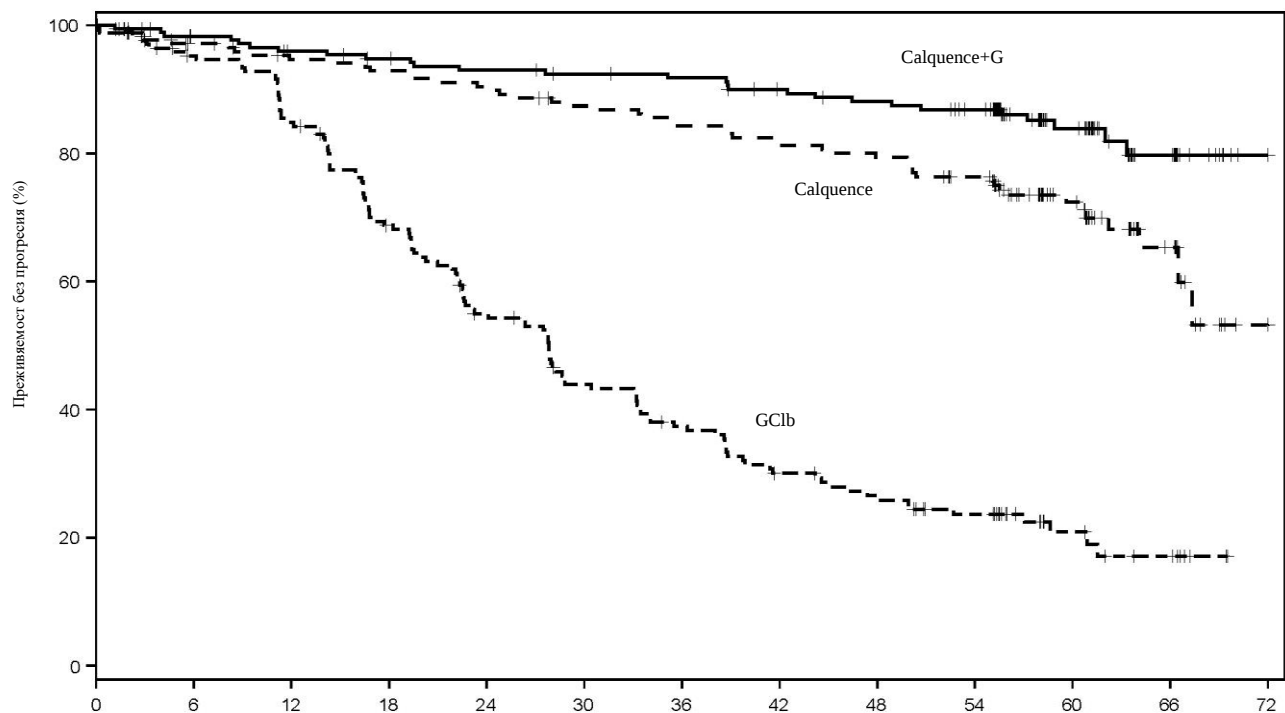
	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Монотерапия с Calquence N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
Преживяемост без прогресия			
Брой събития (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Смъртни случаи (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Медиана (95% CI), месеци*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Обща преживяемост			
Смъртни случаи (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигната

*95% доверителен интервал, основан на изчисления по Kaplan-Meier.

†Изчисления въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска при коефициент на риск (95% CI), стратифициран по статуса на делеция 17p (да спр. не).

Фигура 1. Крива по Kaplan-Meier на ПБП, оценена от INV в (ELEVATE-TN) при пациенти с ХЛЛ (ITT популация)



Време от рандомизирането (месеци)

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

Пациенти с ХЛЛ, които са получили най-малко една предходна терапия

Безопасността и ефикасността на Calquence при рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (ASCEND) при 310 пациенти, получавали най-малко една предходна терапия, която не включва инхибитори на BCL-2 или инхибитори на В-клетъчните рецептори. Пациентите получават Calquence като монотерапия или иделалисиб плюс ритуксимаб, или бендамустин плюс ритуксимаб по избор на изследователя. В проучването е позволено пациентите да получават антитромбозни средства. Пациенти, които се нуждаят от антикоагулация с варфарин или еквивалентни антагонисти на витамин К, са изключени.

Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на:

- Calquence 100 mg два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност или
- Избор на изследователя:
 - Иделалисиб 150 mg два пъти дневно в комбинация с ритуксимаб 375 mg/m² i.v. в Ден 1 от първия цикъл, последвано от 500 mg/m² i.v. през 2 седмици за 4 дози, след това през 4 седмици за 3 дози за общо 8 инфузии
 - Бендамустин 70 mg/m² (Ден 1 и 2 от всеки 28-дневен цикъл) в комбинация с ритуксимаб (375 mg/m²/500 mg/m²) в Ден 1 от всеки 28-дневен цикъл в продължение на до 6 цикъла

Пациентите са стратифицирани по мутационен статус по отношение на 17p делеция (наличие спрямо отсъствие), функционален статус по ECOG (0 или 1 спрямо 2) и брой на предходни терапии (1 до 3 спрямо ≥ 4). След потвърдена прогресия на заболяването 35 пациенти, рандомизирани на лечение по избор на изследователя с иделалисиб плюс ритуксимаб или бендамустин плюс ритуксимаб, преминават към лечение с Calquence. В Таблица 10 са обобщени изходните демографски данни и характеристиките на заболяването на проучваната популация.

Таблица 10. Изходни характеристики на пациентите с ХЛЛ в (ASCEND)

Характеристика	Calquence като монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Възраст, години; медиана (диапазон)	68 (32-89)	67 (34-90)
Мъже; %	69,7	64,5
Бяла раса; %	93,5	91,0
Функционален статус по ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Медиана на времето от диагностицирането (месеци)	85,3	79,0

Характеристика	Calquence като монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Туморен товар с лимфни възли ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Медиана на броя на предходните терапии за ХЛЛ (диапазон)	1 (1-8)	2 (1-10)
Брой на предходни терапии за ХЛЛ; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Цитогенетика/FISH категория; %		
17p делеция	18,1	13,5
11q делеция	25,2	28,4
TP53 мутация	25,2	21,9
Немутирал IGHV	76,1	80,6
Комплексен кариотип (≥ 3 аномалии)	32,3	29,7
Стадий по Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Първичната крайна точка е ПБП, оценена от IRC по критериите на IWCLL 2008 с включване на пояснение за свързаната с лечението лимфоцитоза (Cheson 2012). При медиана на проследяване 16,1 месеца ПБП показва 69% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия при пациентите в рамото на Calquence. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 11. Кривите на Kaplan-Meier за ПБП са показани на Фигура 2.

Таблица 11. Резултати за ефикасност според оценката на IRC при пациенти с ХЛЛ в (ASCEND)

	Calquence като монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Преживяемост без прогресия		
Брой събития (%)	27(17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Смъртни случаи (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Медиана (95% CI), месеци	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
Р-стойност	< 0,0001	
Оценка на 15 месеца, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Обща преживяемост^a		

	Calquence като монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Смъртни случаи (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Най-добра степен на общ отговор* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-стойност	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Продължителност на отговора (DoR)		
Медиана (95% CI), месеци	NR	13,6 (11,9; NR)

CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигнат; CR=пълнен отговор; CRi=пълнен отговор с непълно възстановяване на кръвната картина; nPR=нодуларен частичен отговор; PR=частичен отговор; PD=прогресиращо заболяване

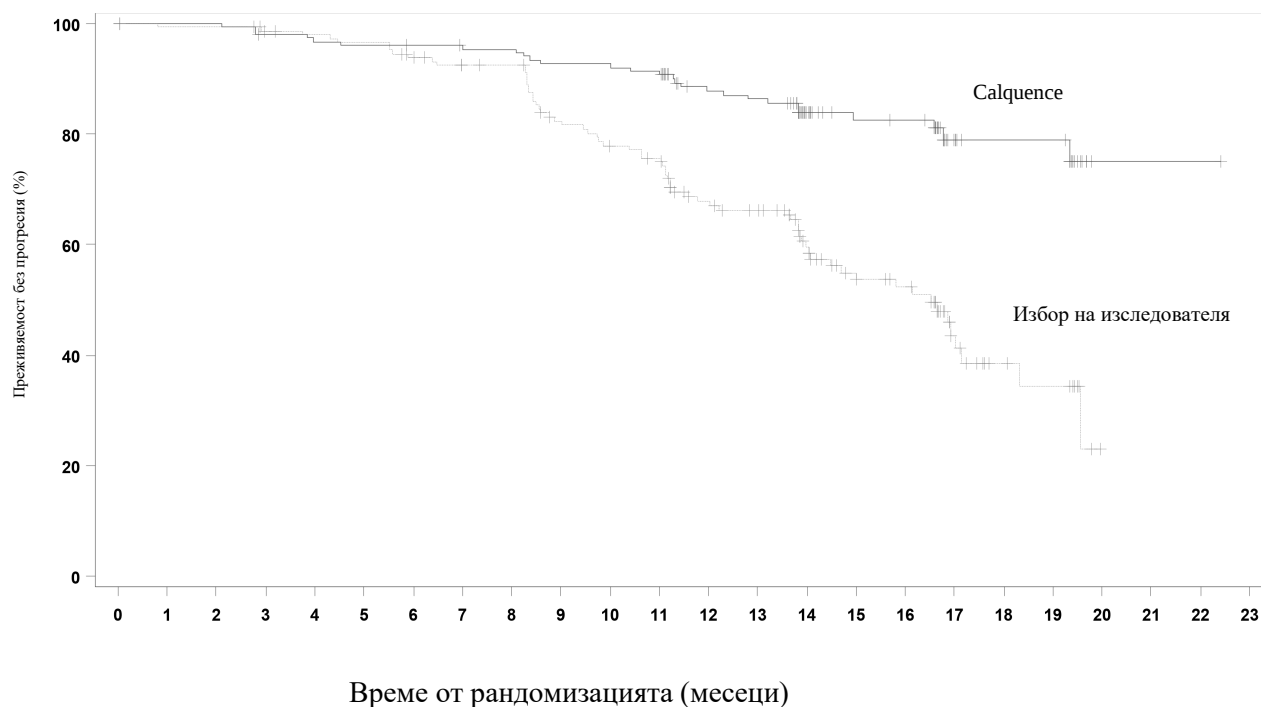
*Според оценка на IRC

^a Медианата на обща преживяемост не е достигната и в двете рамена. P<0,6089 за обща преживяемост.

**CRi и nPR имат стойности 0.

[†]Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за оценена от IRC ПБП при пациенти с ХЛЛ в (ASCEND) (ITT популация)



Брой пациенти в риск																								
Месец	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Избор на изследователя	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Има съответствие на резултатите по подгрупи за ПБП за Calquence, включително по отношение на високорисковите характеристики. В популацията с ХЛЛ с висок риск (17p делеция, 11q делеция, TP53 мутация и немутирал IGHV), HR за ПБП е съответно 0,27 [95% CI (0,17, 0,44)].

Таблица 12. Подгрупов анализ на оценена от IRC ПБП (Проучване ASCEND)

	Calquence монотерапия		
	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички участници	155	0,30	(0,19; 0,48)
17p делеция			
Да	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Не	127	0,33	
TP53 мутация			
Да	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Не	113	0,33	
17p делеция или TP53 мутация			
Да	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Не	108	0,36	
IGHV мутация			
Мутирал	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Немутирал	118	0,32	
11q делеция			
Да	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Не	116	0,31	
Комплексен кариотип			
Да	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Не	97	0,23	

При окончателния анализ, с медиана на проследяване 46,5 месеца за Calquence и 45,3 месеца за иделалисиб + ритуксимаб/бендамустин + ритуксимаб (IR/BR), се наблюдава 72% намаляване на риска от оценена от изследователя прогресия на заболяването или смърт при пациенти в рамото на Calquence. Медианата на оценената от изследователя ПБП не е достигната при Calquence и е 16,8 месеца при IR/BR. Резултатите за ефикасност според оценката на изследователя (INV) са представени в Таблица 13. Кривите на Kaplan-Meier за INV ПБП са показани на Фигура 3.

Таблица 13. Резултати за ефикасност при окончателния анализ според оценката на INV при пациенти с ХЛЛ в (ASCEND)

	Calquence монотерапия N=155	Избор на изследователя идеалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Преживяемост без прогресия*		
Брой събития (%)	62 (40,0)	119 (76,8)

	Calquence монотерапия N=155	Избор на изследвателя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Смъртни случаи (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Медиана (95% CI), месеци	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Обща преживяемост ^a		
Смъртни случаи (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

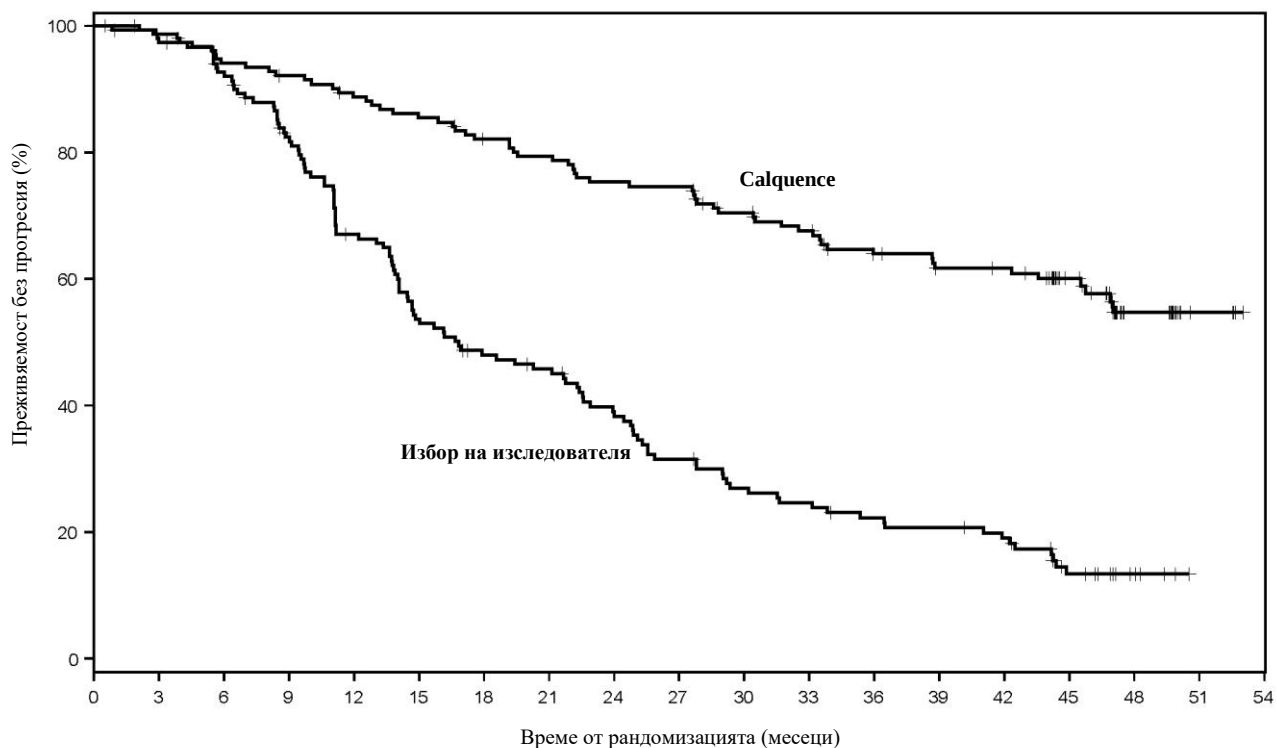
CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигнат; PD=прогресиращо заболяване;

* Според оценка на изследвателя.

^a Медианата на обща преживяемост не е достигната и в двете рамена. P=0,0783 за обща преживяемост.

[†] Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за оценената от INV ПБП при окончателен анализ на пациенти с ХЛЛ в (ASCEND)



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

Оценените от изследвателя резултати за ПБП при окончателния анализ за Calquence си съответстват в подгрупите, включително високорисковите характеристики и са в съответствие с първичния анализ.

Пациенти с нелекуван преди това MCL

Безопасността и ефикасността на Calquence при пациенти с нелекуван преди това MCL са оценени в ЕСНО, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3. ЕСНО включва 598 пациенти на възраст на и над 65 години с потвърден MCL, който не е бил лекуван преди това.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в 2 рамена да получават:

- Рамо на Calquence плюс бендамустин и ритуксимаб (Calquence + BR) – Calquence 100 mg се прилага два пъти дневно от ден 1 на цикъл 1, непрекъснато. Бендамустин 90 mg/m² се прилага интравенозно в продължение на 30 минути в дните 1 и 2 на всеки от шестте 28-дневни цикъла, а ритуксимаб 375 mg/m² се прилага интравенозно в ден 1 на всеки от шестте 28-дневни цикъла. Calquence + BR се прилага за максимум 6 цикъла на лечение (индукционно лечение).
- Рамо на плацебо плюс бендамустин и ритуксимаб (плацебо + BR) – плацебо се прилага два пъти дневно от ден 1 на цикъл 1, непрекъснато. Бендамустин 90 mg/m² се прилага интравенозно в продължение на 30 минути в дните 1 и 2 на всеки от шестте 28-дневни цикъла, а ритуксимаб 375 mg/m² се прилага интравенозно в ден 1 на всеки от шестте 28-дневни цикъла. Плацебо + BR се прилага за максимум 6 цикъла на лечение (индукционно лечение).

Calquence или плацебо се прилага непрекъснато до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. След индукционното лечение пациентите, които постигат отговор (PR или CR), получават поддържаща терапия с ритуксимаб 375 mg/m² в ден 1 през един цикъл за максимум 12 допълнителни дози до цикъл 30. Пациентите, рандомизирани в рамото на плацебо + BR, които са имали потвърдена PD, са подходящи за преминаване към монотерапия с Calquence 100 mg два пъти дневно до втора прогресия на тяхното заболяване или неприемлива токсичност.

Рандомизацията на пациентите е стратифицирана по географски регион (Северна Америка спрямо Западна Европа спрямо други) и опростен скор по MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, Международен прогнозен индекс на мантилноклетъчен лимфом) (0-3 спрямо 4-5 спрямо 6-11).

Медианата на възрастта е 71 години (65-86), 70,7% са мъже, 78,3% са от бяла раса, 93,1% имат функционален статус по ECOG 0-1. Опростеният скор по MIPI е нисък (0-3) при 33,1%, среден (4-5) при 42,8% и висок (6-11) при 24,1% от пациентите. Общо 37,7% от пациентите имат туморна маса ≥ 5 cm и 86% имат заболяване стадий IV по Ann Arbor. Агресивни варианти на MCL като бластоидни и плеоморфни форми се наблюдават съответно при 7,7% и 5,5% от пациентите. Общо 47,8% от пациентите имат скор за Ki-67 $\geq 30\%$. Характеристиките на изходно ниво са сходни в двете рамена.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS), както е оценена от Независима комисия за преглед (IRC) според Класификацията за неходжкинов лимфом (NHL) от Lugano 2014 г. при участници с нелекуван преди това MCL. Допълнително честотата на общ отговор (ORR) също е оценена от IRC.

Оценената от IRC PFS е оценена с медиана на проследяване 49,8 месеца.

С допълнително 6-месечно проследяване след първичния анализ на PFS и медиана на проследяване 63,0 месеца, медианата на общата преживяемост не е достигната в нито едно от рамената. Има общо 218 смъртни случая: 105 (35,1%) в рамото на Calquence + BR и 113 (37,8%) в рамото на

плацебо + BR. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 14. Кривите на Kaplan-Meier за PFS са показани на Фигура 4.

Таблица 14. Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това MCL в ECHO

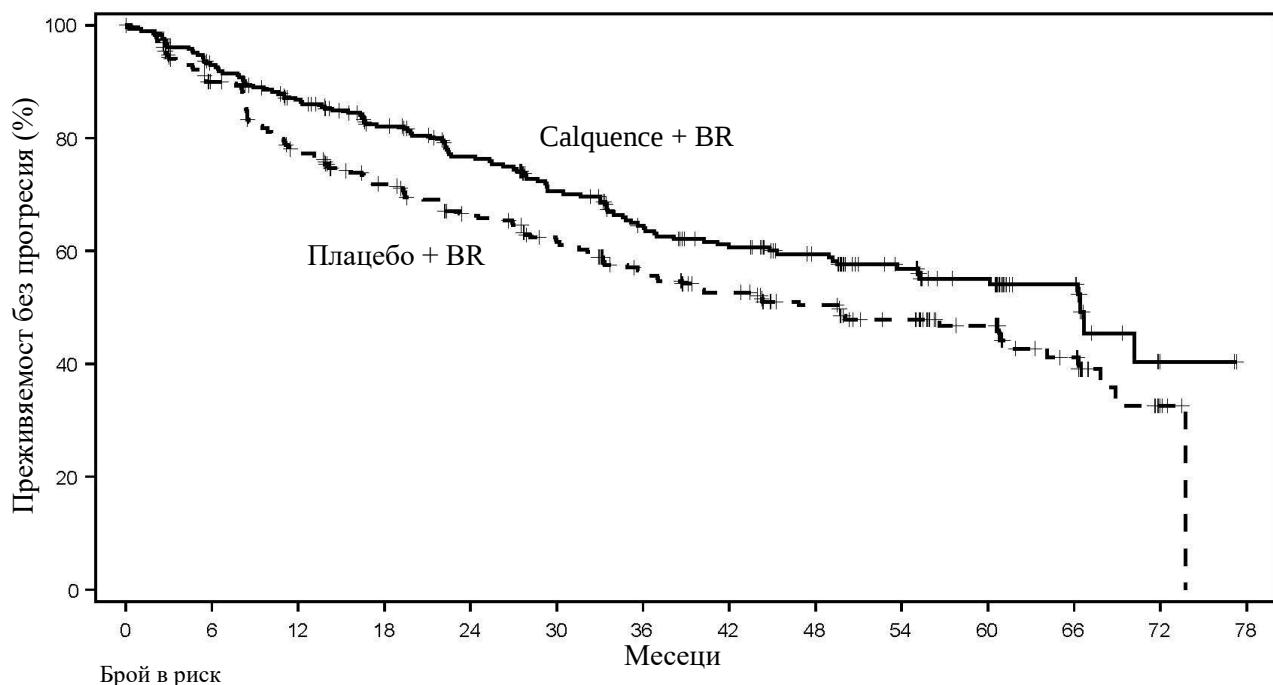
	Calquence + BR N=299	Плацебо + BR N=299
Оценена от IRC PFS		
Медиана (95% CI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (95% CI) (стратифициран)*	0,73 (0,57, 0,94)	
р-стойност [‡]	0,0160	
Оценен от IRC ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	87,3, 93,8	83,9, 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
р-стойност	0,2196	-

HR = коефициент на риск; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; NE = не подлежи на оценка

*Стратифициран по стратификационни фактори на рандомизацията: географски региони (Северна Америка, Западна Европа, други) и опростен MIPi скор (нисък риск [0 до 3], среден риск [4 до 5], висок риск [6 до 11]), както е събрано чрез IXRS. Изчислен въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска за коефициент на риск (95% CI).

[‡] Изчислена въз основа на стратифициран Log-rank тест за p-стойност.

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier на оценената от IRC PFS при пациенти с нелекуван преди това MCL (ECHO)



Пациенти с MCL, които са получили най-малко една предходна терапия

Безопасността и ефикасността на CALQUENCE при MCL са оценени в едно многоцентрово, открито проучване фаза 2 с едно рамо (ACE-LY-004) при 124 пациенти, лекувани преди това. Всички пациенти получават CALQUENCE 100 mg перорално два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Проучването не включва пациенти, които са получавали предходно лечение с ВТК или BCL-2 инхибитори. Първичната крайна точка е оценената от изследователя честота на общ отговор (ORR) по класификацията на Lugano за неходжкинов лимфом (NHL). Продължителност на отговора (DoR) е допълнителен измерител за резултата. Резултатите за ефикасност при окончателния (54 месеца) анализ са представени в Таблица 15.

При окончателния анализ средната възраст е 68 (диапазон 42 до 90) години, 79,8% са мъже и 74,2% са от бяла раса. На изходно ниво 92,8% от пациентите са имали функционален статус по ECOG 0 или 1. Средното време от поставянето на диагнозата е 46,3 месеца, а средният брой предходни лечения е 2 (диапазон от 1 до 5), включително 17,7% с предходна трансплантация на стволови клетки. Най-честите предхождащи схеми са базирани на CHOP (51,6%) и ARA-C (33,9%). На изходно ниво 37,1% от пациентите са имали поне един тумор с най-дълъг диаметър ≥ 5 cm, 72,6% са имали екстранодално засягане, включително 50,8% със засягане на костния мозък. Опростеният скор по MIPI (който включва възраст, скор по ECOG и лактат дехидрогеназа и брой бели кръвни клетки на изходно ниво) е междинен при 43,5% и висок при 16,9% от пациентите.

Таблица 15. ORR и DOR при (ACE-LY-004) пациенти с MCL при 54-месечния окончателен анализ

	Оценка на изследователя на 54 месеца N=124 n (%) (95% CI*)
Честота на общ отговор (ORR)	
Честота на общ отговор	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Пълен отговор	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Частичен отговор	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Не подлежи на оценка†	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Продължителност на отговора (DoR)	
Медиана (месеци)	28,6 (17,5; 39,1)
CI=доверителен интервал *95% точен биномен доверителен интервал. †Включва участниците без адекватна оценка на заболяването след изходно ниво.	

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Calquence във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на акалабрутиниб и неговия активен метаболит, АСП-5862, е проучена при здрави участници и при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания. Акалабрутиниб показва пропорционалност на дозата, като и акалабрутиниб, и АСП-5862 показват почти линейна ФК в дозовия диапазон от 75 до 250 mg. Популационно ФК моделиране показва, че ФК на акалабрутиниб и АСП-5862 е подобна при пациенти с различни В-клетъчни злокачествени заболявания. При препоръчителната доза 100 mg два пъти дневно при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания (включително ХЛЛ) геометричните средни стойности на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{24h}) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на акалабрутиниб в стационарно състояние са съответно 1 679 ng•h/ml и 438 ng/ml, а за АСП-5862 са съответно 4 166 ng•h/ml и 446 ng/ml.

Абсорбция

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е 0,5-1,5 часа за акалабрутиниб и 1,0 час за АСП-5862. Абсолютната бионаличност на Calquence е 25%.

Ефект на храната върху акалабрутиниб

При здрави участници приложението на единична доза 75 mg акалабрутиниб с високо калорийна храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 918 калории, 59 грама въглехидрати, 59 грама мазнини и 39 грама протеини) не повлиява средната AUC в сравнение с прилагане на гладно. Получената C_{max} намалява с 69% и T_{max} се забавя с 1-2 часа.

Разпределение

Обратимото свързване с човешките плазмени протеини е 99,4% за акалабрутиниб и 98,8% за АСП-5862. Средното съотношение кръв-плазма *in vitro* е 0,8 за акалабрутиниб и 0,7 за АСП-5862. Средният обем на разпределение (V_{ss}) в стационарно състояние е приблизително 34 l за акалабрутиниб.

Биотрансформация/метаболизъм

In vitro акалабрутиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A ензимите и в незначителна степен чрез конюгация с глутатион и амидна хидролиза. АСП-5862 се идентифицира като основния метаболит в плазмата, който се метаболизира допълнително предимно чрез CYP3A-медирано оксидиране, като средната геометрична експозиция (AUC) е приблизително 2 до 3 пъти по-висока от експозицията на акалабрутиниб. АСП-5862 е с приблизително 50% по-слабо действие от акалабрутиниб по отношение на инхибирането на ВТК.

Проучвания *in vitro* показват, че акалабрутиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT2B7 в клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези CYP.

Проучвания *in vitro* показват, че АСП-5862 не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 или UGT2B7 в клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези CYP.

Взаимодействия с транспортните протеини

Проучванията *in vitro* показват, че акалабрутиниб и АСР-5862 са субстрати на Р-gp и BCRP. Няма вероятност обаче едновременно приложение с инхибитори на BCRP да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия. Едновременно приложение с инхибитор на OATP1B1/1B3 (600 mg рифампин, единична доза) води до повишаване на C_{max} и AUC на акалабрутиниб съответно 1,2 пъти и 1,4 пъти (N=24, здрави участници), което не е клинично значимо.

Акалабрутиниб и АСР-5862 не инхибират Р-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2-K в клинично значими концентрации. Акалабрутиниб може да инхибира BCRP в червата, а АСР-5862 може да инхибира MATE1 в клинично значими концентрации (вж. точка 4.5). Акалабрутиниб не инхибира MATE1, а АСР-5862 не инхибира BCRP в клинично значими концентрации.

Елиминиране

След единична перорална доза 100 mg акалабрутиниб терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на акалабрутиниб е 1 до 2 часа. $t_{1/2}$ на активния метаболит, АСР-5862, е приблизително 7 часа.

Средният привиден перорален клирънс (CL/F) е 134 l/hr за акалабрутиниб и 22 l/hr за АСР-5862 при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания.

След приложение на единична доза 100 mg радиоизотопно маркиран [^{14}C]-акалабрутиниб на здрави участници 84% от дозата се открива във фекалиите и 12% от дозата се открива в урината, като под 2% от дозата се екскретира като непроменен акалабрутиниб.

Специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ възрастта (>18-годишна възраст), полът, расата (бяла раса, афроамериканци) и телесното тегло нямат клинично значими ефекти върху ФК на акалабрутиниб и неговия активен метаболит, АСР-5862.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Calquence при пациенти под 18-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Акалабрутиниб се подлага на минимално бъбречно елиминиране. Не е провеждано фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане.

Въз основа на популационен ФК анализ не е наблюдавана клинично значима ФК разлика при 408 участници с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR между 60 и 89 ml/min/1.73m², изчислено чрез MDRD), 109 участници с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR между 30 и 59 ml/min/1.73m²) спрямо 192 участници с нормална бъбречна функция (eGFR по-голяма или равна на 90 ml/min/1.73m²). Фармакокинетиката на акалабрутиниб не е охарактеризирана при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR под 29 ml/min/1.73m²) или бъбречно увреждане, изискващо диализа. Пациенти с нива на креатинина 2,5 пъти над ULN не са включвани в клиничните проучвания (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Акалабрутиниб се метаболизира в черния дроб. В специални проучвания при чернодробно увреждане (НД) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (n=6) експозицията на акалабрутиниб (AUC) е повишена 1,9 пъти, 1,5 пъти и 5,3 пъти при участници със съответно лека (n=6) (Child-Pugh A), умерена (n=6) (Child-Pugh B) и тежка (n=8) (Child-Pugh C) степен на чернодробно увреждане. Маркерите, показателни за елиминирането на лекарства в групата с умерено НД обаче не се повлияват значимо, така че ефектът на умереното чернодробно увреждане вероятно е подценен в това проучване. Въз основа на популационен ФК анализ не е наблюдавана клинично значима разлика между участниците с лека (n=79) или умерена (n=6) степен на чернодробно увреждане (общ билирубин между 1,5 до 3 пъти ULN и всяка AST) в сравнение с участниците с нормална (n=613) чернодробна функция (общ билирубин и AST в рамките на ULN) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с акалабрутиниб.

Генотоксичност/мутагенност/фототоксичност

Акалабрутиниб не е мутагенен в бактериален тест за обратни мутации, в *in vitro* тест за хромозомни аберации или в *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък при мишки.

Въз основа на *in vitro* тест за фототоксичност с използване на 3T3 клетъчна линия, счита се че при акалабрутиниб има нисък риск за фототоксичност при хора.

Токсичност при многократно приложение

При плъхове са наблюдавани микроскопски находки в панкреаса (кръвоизлив/пигмент/възпаление/фиброза в Лангерхансовите острови) с минимална до лека степен на тежест на всички дозови нива. Наблюдавани са безвредни находки с минимална до лека степен на тежест в бъбреците (тубулна базофилия, тубулна регенерация и възпаление) и панкреаса в проучвания с продължителност до 6 месеца при ниво без наблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse Effect level, NOAEL) 30 mg/kg/ден при плъхове. Средната експозиция (AUC) при NOAEL при мъжки и женски плъхове отговаря съответно на 0,6 x и 1 x клиничната експозиция при препоръчителната доза 100 mg два пъти дневно. Най-ниското ниво на наблюдавани нежелани реакции (Adverse Observed Effect Level, LOAEL), при което се наблюдават обратими находки в бъбреците (умерена тубулна дегенерация) и в черния дроб (некроза на отделни хепатоцити) в проучване за хронична токсичност при плъхове, е 100 mg/kg/ден и дава граница на експозиция 4,2 пъти по-голяма от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 100 mg два пъти дневно. В проучвания с продължителност 9 месеца при кучета NOAEL е 10 mg/kg/ден, съответстващо на експозиция 3 пъти клиничната AUC при препоръчителната клинична доза. Наблюдавани са минимална тубулна дегенерация в бъбреците, леко понижение на теглото на слезката и преходно минимално до леко намаление на еритроцитната маса и повишение на ALT и ALP при 30 mg/kg/ден (9 пъти клиничната AUC) при кучета. Сърдечна токсичност при плъхове (миокарден кръвоизлив, възпаление, некроза) и при кучета (периваскуларно/васкуларно възпаление) е наблюдавана само при животни, умрели по време на проучванията, при дози над максималната поносима доза (MTD). Експозициите при плъхове и кучета със сърдечни находки са съответно най-малко 6,8 пъти и 25 пъти клиничната AUC. Обратимостта на сърдечните находки не може да се оцени, тъй като тези находки са наблюдавани само при дози над MTD.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски плъхове при експозиции съответно 10 или 9 пъти клиничната AUC при препоръчителната доза.

Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие и преживяемостта при бременни плъхове при експозиции приблизително 9 пъти AUC при пациенти при препоръчителната доза 100 mg два пъти дневно. В две репродуктивни проучвания при плъхове е наблюдавана дистокия (протрахирано/трудно раждане) при експозиции >2,3 пъти клиничната експозиция при 100 mg два пъти дневно. Потвърдено е наличието на акалабрутиниб и неговия активен метаболит във феталната плазма при плъхове. Акалабрутиниб и неговият активен метаболит присъстват в млякото на плъхове в период на лактация.

В едно ембриофетално проучване при бременни зайци са наблюдавани намалено фетално тегло и забавена осификация при нива на експозиция, които водят до токсичност при майката и са 2,4 пъти над AUC при хора при препоръчителната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Колоидален безводен силициев диоксид
Частично прежелатинизирано царевично нишесте
Магнезиев стеарат (E470b)
Натриев нишестен гликолат

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Индигокармин (E132)

Печатно мастило

Шеллак
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий със символи слънце/луна, съдържащи 6 или 8 твърди капсули.
Картонени опаковки по 56 или 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1479/001
EU/1/20/1479/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Calquence 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg акалабрутиниб (acalabrutinib) (като акалабрутиниб малеат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжева, 7,5 x 13 mm, овална, двойноизпъкнала таблетка, с вдлъбнато релефно означение „АСА 100“ от едната страна и без означение от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Calquence като монотерапия или в комбинация с обинутузимаб е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана преди това хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Calquence като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), които са получили най-малко една предходна терапия.

Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб (BR) е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом (MCL), които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT).

Calquence като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантелноклетъчен лимфом (MCL), който не е бил лекуван преди това с ВТК инхибитор.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза Calquence като монотерапия или в комбинация с други лекарствени продукти е 100 mg акалабрутиниб два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза 200 mg).

Дозовият интервал е приблизително 12 часа.

Лечението с Calquence трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За комбинирани схеми вижте кратката характеристика на продукта на всеки лекарствен продукт за информацията относно дозировката (за подробности относно комбинираните схеми вж. точка 5.1).

Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб

Calquence трябва да се прилага в ден 1 на цикъл 1 (всеки цикъл е 28 дни) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Бендамустин трябва да се прилага с доза 90 mg/m² в дните 1 и 2 на всеки цикъл за общо 6 цикъла. Ритуксимаб трябва да се прилага с доза 375 mg/m² в ден 1 на всеки цикъл за общо 6 цикъла. Пациентите, постигащи отговор (частичен отговор [PR] или пълен отговор [CR]) след първите 6 цикъла, могат да получат като поддържаща терапия ритуксимаб 375 mg/m² в ден 1 през един цикъл за максимум 12 допълнителни дози, започвайки от цикъл 8 до цикъл 30.

Коригиране на дозата

Нежелани реакции

Препоръчителните промени на дозата Calquence при нежелани реакции степен ≥ 3 при пациенти, получаващи Calquence като монотерапия и Calquence в комбинация с обинтузумаб, са дадени в Таблица 1.

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции степен ≥ 3 при пациенти, получаващи Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, са дадени в Таблица 2.

Таблица 1. Препоръчително коригиране на дозата при нежелани реакции*

Нежелана реакция	Поява на нежеланата реакция	Промяна на дозата (Начална доза = 100 mg приблизително през 12 часа)
Тромбоцитопения степен 3 с кървене, Тромбоцитопения степен 4 или Неутропения степен 4, продължаваща над 7 дни Други видове нехематологична токсичност степен 3 или по-висока	Първа и втора	Прекъснете приложението на Calquence след отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходно ниво, Calquence може да се поднови със 100 mg приблизително през 12 часа
	Трета	Прекъснете приложението на Calquence след отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходно ниво, Calquence може да се поднови с намалена честота на 100 mg веднъж дневно

Нежелана реакция	Поява на нежеланата реакция	Промяна на дозата (Начална доза = 100 mg приблизително през 12 часа)
	Четвърта	Преустановете приложението на Calquence

*Нежелани реакции, степенувани по Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) версия 4.03.

Таблица 2. Препоръчително коригиране на дозата при нежелани реакции степен $\geq 3^*$ при пациенти, получаващи Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб

Нежелана реакция	Промяна на дозата бендамустин[†]	Промяна на дозата Calquence
Неутропения	При неутропения степен 3 или степен 4 [‡] : Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	Ако неутропения степен 4 продължава повече от 7 дни, тогава прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво приложението на Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота 100 mg веднъж дневно (2-ра и 3-та поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 4-та поява на нежелана реакция.
Тромбоцитопения	При тромбоцитопения степен 3 или степен 4: Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	При тромбоцитопения степен 3 със значително кървене или степен 4 прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота 100 mg веднъж дневно (2-ра и 3-та поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 3-та поява на нежелана реакция при тромбоцитопения със значително кървене. Преустановете приложението на Calquence при 4-та поява на нежелана реакция.

Нежелана реакция	Промяна на дозата бендамустин [†]	Промяна на дозата Calquence
Друга хематологична токсичност степен 4 [§] или неконтролирана токсичност степен 3	Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	Прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен ≤ 2 или до изходно ниво приложението на Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота 100 mg веднъж дневно (2-ра и 3-та поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 4-та поява на нежелана реакция.
Нехематологични токсичности степен 3 или по-голяма	Прекъснете приложението на бендамустин. След отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходно ниво бендамустин може да се възобнови с доза 70 mg/m ² . Преустановете приложението на бендамустин, ако се налага допълнително намаляване на дозата.	Прекъснете приложението на Calquence. След отзвучаване на токсичността до степен 2 или до изходно ниво приложението на Calquence може да се поднови с началната доза (1-ва поява на нежелана реакция) или с намалена честота 100 mg веднъж дневно (2-ра поява на нежелана реакция). [¶] Преустановете приложението на Calquence при 3-та поява на нежелана реакция.

*Нежелани реакции, степенувани съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 4.03.

[†]За всички токсичности, които не са изброени в тази таблица, вижте валидната за региона кратка характеристика на продукта, съдържащ бендамустин.

[‡]Обмислете употреба на миелоидни растежни фактори преди да правите промени на дозата бендамустин.

[§]Лимфопения степен 4 е очакван резултат при лечение с бендамустин и ритуксимаб. Промяна на дозата поради лимфопения се очаква само ако се счита за клинично важно от изследователите, напр. свързани повтарящи се инфекции.

[¶]Дозата може да се увеличи повторно по преценка на лекаря, ако пациентът понася намалена доза за ≥4 седмици.

Вижте кратката характеристика на продукта на всеки лекарствен продукт, използван в комбинация с Calquence, за допълнителна информация относно лечението на токсичности.

Взаимодействия

Препоръките относно употребата на Calquence с инхибитори или индуктори на CYP3A, са представени в Таблица 3 (вж. точка 4.5).

Таблица 3. Употреба с инхибитори или индуктори на CYP3A

	Съпътстващ лекарствен продукт	Препоръчителна употреба на Calquence
Инхибитори на CYP3A	Силен инхибитор на CYP3A	Избягвайте съпътстващо приложение. Ако тези инхибитори ще се използват краткосрочно (като напр. антиинфекциозни средства в рамките на седем дни), прекъснете приложението на Calquence.
	Умерен инхибитор на CYP3A	Без коригиране на дозата. Проследявайте пациентите внимателно за нежелани реакции, ако приемат умерени инхибитори на CYP3A.
	Слаб инхибитор на CYP3A	Без коригиране на дозата.
Индуктори на CYP3A	Силен индуктор на CYP3A	Избягвайте съпътстващо приложение.

Таблетките акалабрутиниб могат да се прилагат едновременно със средства, намаляващи стомашната киселинност (инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти, антиациди), за разлика от капсулите акалабрутиниб, които показват нарушено усвояване, когато са приложени със средства, намаляващи стомашната киселинност (вж. точка 4.5).

Пропуснатата доза

Ако пациент пропусне доза Calquence за повече от 3 часа, той трябва да бъде инструктиран да приеме следващата доза в редовно планираното време. Не трябва да се приема двойна доза Calquence, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане са лекувани в клиничните проучвания на Calquence. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс над 30 ml/min). Трябва да се поддържа хидратация и нивата на серумния креатинин да се проследяват периодично. Calquence трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) само ако ползата надхвърля риска и тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност. Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A, Child-Pugh B или общ билирубин между 1,5-3 пъти над горната граница на нормата [ULN] и всяка стойност на AST). Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане обаче трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност. Не се препоръчва употребата на Calquence при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C или общ билирубин >3 пъти ULN и всяка стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Тежко сърдечно заболяване

Пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване са изключвани от клиничните проучвания с Calquence.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Calquence при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Calquence е за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода в приблизително едно и също време всеки ден, със или без храна (вж. точка 4.5). Таблетките не трябва да се дъвчат, трошат, разтварят или разделят.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвоизлив

Големи хеморагични събития, включително в централната нервна система и стомашно-чревен кръвоизлив, някои с летален изход, са настъпили при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Тези събития са възникнали при пациенти със и без тромбоцитопения. Като цяло събитията, свързани с кръвене, са по-леки, като включват образуване на синини и петехии (вж. точка 4.8).

Механизмът на събитията, свързани с кръвене, не е добре изяснен.

Пациентите, получаващи антитромбозни средства, може да имат повишен риск от кръвоизлив. Необходимо е повишено внимание при приложение на антитромбозни средства и трябва да се има предвид допълнително проследяване за признаци на кръвене, ако съпътстващото приложение е необходимо от медицинска гледна точка. Варфарин или други антагонисти на витамин К не трябва да се прилагат едновременно с Calquence.

Обмислете ползата/риска от спиране на Calquence за най-малко 3 дни преди и след операция.

Инфекции

Сериозни инфекции (бактериални, вирусни или гъбични), включително летални събития, са възникнали при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Тези инфекции възникват предимно при отсъствие на неутропения, като неутропенична инфекция се съобщава при 10,1% от пациентите, получаващи монотерапия, и 23,9% от пациентите, получаващи комбинирана терапия. Наблюдавани са инфекции, причинени от реактивиране на вируса на хепатит В (HBV) и херпес зостер вирус (HZV), аспергилоза и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) (вж. точка 4.8).

Вирусна реактивация

Съобщават се случаи на реактивиране на вируса на хепатит В при пациенти, получаващи Calquence. Преди започване на лечение с Calquence трябва да се установи статуса на вируса на хепатит В (HBV). Ако пациентите имат серология, позитивна за хепатит В, преди началото на лечението трябва да се направи консултация със специалист по чернодробни заболявания и пациентът трябва да се проследява и да се лекува според местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

Съобщават се случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), включително летални случаи, след употреба на Calquence в контекста на предходна или съпътстваща имunosупресивна терапия. Лекарите трябва да имат предвид PML в диференциалната диагноза при пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако има съмнение за PML, трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението с Calquence трябва да се прекъсне до изключване на PML. Ако съществува някакво съмнение, трябва да се помисли за консултация с невролог и подходящи диагностични мерки по отношение на PML, включително ЯМР, препоръчително с контраст, изследване на гръбначномозъчна течност (CSF) за ДНК на JC вирус и повторни неврологични оценки.

Да се има предвид профилактика в съответствие със стандарта за лечение при пациенти с повишен риск от опортюнистични инфекции. Проследявайте пациентите за признаци и симптоми на инфекция и лекувайте съгласно медицинската практика.

Цитопении

Цитопении степен 3 или 4, появяващи се в хода на лечението, включително неутропения, анемия и тромбоцитопения, възникват при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Проследявайте пълната кръвна картина според медицинските показания (вж. точка 4.8).

Втори първични злокачествени заболявания

Втори първични злокачествени заболявания, включително рак на кожата и рак, който не засяга кожата, възникват при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Случаи на рак на кожата се съобщават често. Проследявайте пациентите за поява на рак на кожата и ги съветвайте да се предпазват от излагане на слънце (вж. точка 4.8).

Предсърдно мъждене

Предсърдно мъждене/трептене възниква при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с Calquence като монотерапия и в комбинация с други лекарствени продукти. Проследявайте за симптоми (напр. сърцебиене, замайване, синкоп, болка в гърдите, диспнея) на предсърдно мъждене и предсърдно трептене и направете ЕКГ според медицинските показания (вж. точки 4.5 и 4.2). При пациенти, които получат предсърдно мъждене по време на терапия с Calquence, трябва да се направи задълбочена оценка на риска от тромбоемболично заболяване. При пациенти с висок риск от тромбоемболично заболяване трябва да се има предвид стриктно контролирано лечение с антикоагуланти и възможности за лечение, алтернативни на Calquence.

Синдром на туморен разпад

Съобщава се за синдром на туморен разпад (СТР) при терапия с Calquence. Пациентите, за които се счита, че са с риск от СТР (напр. наличие на масивно заболяване на изходно ниво), трябва да бъдат оценени за възможен риск от развитие на СТР и да се проследяват внимателно, както е клинично показано.

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Съобщава се за интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит при пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб при MCL. Проследявайте пациентите за белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит (напр. кашлица, диспнея или хипоксия) и лекувайте ИББ/пневмонит, както е клинично показано.

Други лекарствени продукти

Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A с Calquence може да доведе до повишена експозиция на акалабрутиниб и следователно до по-висок риск от токсичност. И обратно, едновременното приложение на индуктори на CYP3A може да доведе до намалена експозиция на акалабрутиниб и следователно до риск от липса на ефикасност. Съпътстващото приложение с мощни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Ако тези инхибитори ще се използват за кратко време (като напр. антиинфекциозни средства в рамките на седем дни), лечението с Calquence трябва да се прекъсне. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност, ако се използва умерен инхибитор на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.5). Съпътстващото приложение с мощни индуктори на CYP3A трябва да се избягва поради риск от липса на ефикасност.

Calquence съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Акалабрутиниб и неговият активен метаболит се метаболизират предимно чрез ензима цитохром P450 3A4 (CYP3A4), като и двете вещества са субстрати на P-gp и протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на акалабрутиниб

Инхибитори на CYP3A/P-gp

Едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP3A/P-gp (200 mg итраконазол веднъж дневно за 5 дни) повишава $C_{\max}$ и AUC на акалабрутиниб съответно 3,9 пъти и 5,0 пъти при здрави участници (N=17).

Съпътстващото приложение с мощни инхибитори на CYP3A/P-gp трябва да се избягва. Ако мощните инхибитори на CYP3A/P-gp (напр. кетоконазол, кониваптан, кларитромицин, индинавир, итраконазол, ритонавир, телапревир, позаконазол, вориконазол) ще се използват краткосрочно, лечението с Calquence трябва да се прекъсне (вж. точка 4.2).

Едновременното приложение с умерени инхибитори на CYP3A (400 mg флуконазол като единична доза или 200 mg изавуконазол като многократна доза за 5 дни) при здрави участници повишава $C_{\max}$ и AUC на акалабрутиниб с 1,4 пъти до 2 пъти, докато $C_{\max}$ и AUC на активният метаболит АСР-5862 намалява с 0,65 пъти до 0,88 пъти, спрямо когато акалабрутиниб е бил прилаган самостоятелно. Не е необходимо коригиране на дозата при комбинация с умерени инхибитори на CYP3A. Проследявайте пациентите внимателно за нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на акалабрутиниб

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на мощен индуктор на CYP3A (600 mg рифампицин веднъж дневно за 9 дни) намалява $C_{\max}$ и AUC на акалабрутиниб съответно с 68% и 77% при здрави участници (N=24).

Съпътстващото приложение на мощните индуктори на активността на CYP3A (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин) трябва да се избягва. Съпътстващото лечение с жълт кантарион, който може непредвидимо да намали плазмените концентрации на акалабрутиниб, трябва да се избягва.

Лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на акалабрутиниб, когато 100 mg акалабрутиниб таблетка се използва съпътстващо с инхибитор на протонната помпа (рабепразол 20 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни). Таблетките акалабрутиниб могат да се прилагат едновременно със средства, намаляващи стомашната киселинност (инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти, антиациди), за разлика от капсулите акалабрутиниб, които показват нарушено усвояване, когато се прилагат със средства, намаляващи стомашната киселинност.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации може да се променят от Calquence

Субстрати на CYP3A

Въз основа на данни *in vitro* не може да се изключи инхибиране на CYP3A4 от акалабрутиниб на ниво черва и може да се повиши експозицията на субстрати на CYP3A4, чувствителни към метаболизъм чрез CYP3A в червата. Необходимо е повишено внимание, ако акалабрутиниб се

прилага едновременно с перорално прилагани субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен диапазон (напр. циклоспорин, ерготамин, пимозид).

Ефект на акалабрутиниб върху субстрати на CYP1A2

Проучвания *in vitro* показват, че акалабрутиниб индуцира CYP1A2. Едновременното приложение на акалабрутиниб със субстрати на CYP1A2 (напр. теофилин, кофеин) може да намали тяхната експозиция.

Ефекти на акалабрутиниб и неговия активен метаболит, ACP-5862, върху лекарствени транспортни системи

Акалабрутиниб може да повиши експозицията на едновременно прилагани субстрати на BCRP (напр. метотрексат) чрез инхибиране на BCRP в червата (вж. точка 5.2). За свеждане до минимум на потенциала за взаимодействие в стомашночревния (СЧ) тракт пероралните субстрати на BCRP с тесен терапевтичен диапазон, като напр. метотрексат, трябва да се приемат най-малко 6 часа преди или след акалабрутиниб.

ACP-5862 може да повиши експозицията на едновременно прилагани субстрати на MATE1 (напр. метформин) чрез инхибиране на MATE1 (вж. точка 5.2). Пациентите, приемащи едновременно лекарствени продукти с фармакокинетика, зависима от MATE1 (напр. метформин), трябва да се проследяват за признаци на променена поносимост в резултат на повишена експозиция на съпътстващо прилаганото лекарство, докато получават Calquence.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване, докато получават Calquence.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на акалабрутиниб при бременни жени. Въз основа на находки от проучвания при животни може да съществува риск за плода от експозиция на акалабрутиниб по време на бременност. При плъхове е наблюдавана дистокия (трудно или протрахирано раждане), а приложението при бременни зайци е свързано с намален фетален растеж (вж. точка 5.3).

Calquence не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с акалабрутиниб.

Кърмене

Не е известно дали акалабрутиниб се екскретира в кърмата. Липсват данни относно ефекта на акалабрутиниб върху кърмачето или образуването на кърма. Акалабрутиниб и неговият активен метаболит присъстват в млякото на плъхове в период на лактация. Не може да се изключи риск за кърменото дете. Кърмачките се съветват да не кърмят по време на лечение с Calquence и в продължение на 2 дни след получаване на последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Calquence върху фертилитета при хора. В едно неклинично проучване на акалабрутиниб при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху показателите на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Calquence не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с акалабрутиниб обаче се съобщава за умора и замаяване и пациентите, които получат тези симптоми, трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При 1 478 пациенти, лекувани с Calquence като монотерапия, най-честите ($\geq 20\%$) нежелани лекарствени реакции (НЛР) от всяка степен са инфекция, диария, главоболие, мускулно-скелетна болка, образуване на синини, кашлица, артралгия, умора, гадене и обрив. Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции степен ≥ 3 са инфекция, левкопения, неутропения, анемия, второ първично злокачествено заболяване и тромбоцитопения.

Calquence в комбинация с обинутузумаб

При 223 пациенти, лекувани с Calquence като част от комбинирана терапия, най-честите ($\geq 20\%$) НЛР от всяка степен са инфекция, мускулно-скелетна болка, диария, главоболие, левкопения, неутропения, кашлица, умора, артралгия, гадене, замаяване и запек. Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции степен ≥ 3 са левкопения, неутропения, инфекция, тромбоцитопения и анемия.

Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб

При 297 пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, най-честите ($\geq 20\%$) НЛР от всяка степен са неутропения, гадене, обрив, диария, мускулно-скелетна болка, главоболие, умора, повръщане, запек, анемия и тромбоцитопения. Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции степен ≥ 3 са неутропения, обрив, тромбоцитопения, анемия, пневмония, втори първични злокачествени заболявания, хипертония и втори първични злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са установени в клинични проучвания при пациенти, получаващи Calquence за лечение на хематологични злокачествени заболявания. Медианата на продължителността на лечението с Calquence като монотерапия от сборните данни е 38,2 месеца. Медианата на продължителността на лечението с Calquence при пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, е 28,6 месеца.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системно-органния клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са на първо място. Освен това съответната категория по честота за всяка НЛР е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$),

редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции* при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с монотерапия с акалабрутиниб (n=1 478)

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен $\geq 3^*$ (%)
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести (25,8)	1,2
	Пневмония	Много чести (15,8)	8,7
	Синузит	Много чести (11,4)	0,4
	Инфекция на пикочните пътища	Чести (9,9)	1,8
	Бронхит	Чести (9,7)	0,6
	Инфекции с херпес вирус [†]	Чести (9,1)	0,9
	Назофарингит	Чести (8,3)	0
	Инфекции с Aspergillus [†]	Нечести (0,7)	0,6
	Реактивиране на хепатит В	Нечести (0,4)	0,3
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Второ първично злокачествено заболяване (ВПЗЗ) [†]	Много чести (17,6)	6,7
	Немеланомно злокачествено заболяване на кожата [†]	Чести (9,9)	1,4
	ВПЗЗ с изключение на немеланомно злокачествено заболяване на кожата [†]	Чести (9,7)	5,5
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения [†]	Много чести (19,4)	17,5
	Анемия [†]	Много чести (17,1)	9,5
	Тромбоцитопения [†]	Много чести (11,5)	6,2
	Лимфоцитоза	Нечести (0,5)	0,3
Нарушения на метаболизма и храненето	Синдром на туморен лизис	Нечести (0,5)	0,4
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести (36,5)	1,2
	Замайване	Много чести (13,9)	0,1
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене/трептене [†]	Чести (7,4)	2,3

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Съдови нарушения	Образуване на синини†	Много чести (30,9)	0
	Контузия	Много чести (20,7)	0
	Петехии	Чести (8,9)	0
	Екхимози	Чести (5,7)	0
	Кървоизлив/хематом†	Много чести (16,3)	3,2
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревен кървоизлив	Нечести (0,9)	0,7
	Вътречерепен кървоизлив	Нечести (0,1)	0,1
	Хипертония†	Много чести (11,9)	4,9
	Епистаксис	Чести (8,0)	0,3
	Диария	Много чести (36,7)	2,6
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много чести (21,8)	0,8
	Запек	Много чести (15,2)	0,1
	Коремна болка†	Много чести (14,5)	1,2
	Повръщане	Много чести (14,0)	0,7
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив†	Много чести (20,3)	0,9
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка†	Много чести (31,9)	1,8
	Артралгия	Много чести (24,0)	0,9
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести (23,6)	2,0
	Астения	Чести (7,0)	0,9
Изследвания§ (находки въз основа на резултати от изследвания)	Намален хемоглобин±	Много чести (47,4)	10,8
	Намален абсолютен брой неутрофили±	Много чести (43,9)	24,0
	Намален брой тромбоцити±	Много чести (36,9)	9,5

*Според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 4.03.

†Включва голям брой термини за НЛР.

±Представя честотата на лабораторни находки, не на съобщените нежелани събития.

§Представени като стойности на степените по CTCAE.

Таблица 5. Нежелани лекарствени реакции* при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с акалабрутиниб като комбинирана терапия (n=520)

	Calquence + обинутумаб N=223		Calquence + BR N=297	
СОК по MedDRA и термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Инфекции и инфестации				
Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести (31,4)	1,8	Много чести (18,2)	0,3
Синузит	Много чести (15,2)	0,4	Чести (6,4)	0
Назофарингит	Много чести (13,5)	0,4	Чести (5,4)	0
Инфекция на пикочните пътища	Много чести (13)	0,9	Много чести (11,1)	1,7
Пневмония	Много чести (10,8)	5,4	Много чести (16,2)	8,8
Бронхит	Чести (9,9)	0	Чести (6,4)	0,3
Инфекции с херпес вирус†	Чести (6,7)	1,3	Много чести (12,8)	1,0
Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	Нечести (0,4)	0,4	С неизвестна честота	0
Реактивация на хепатит В	Нечести (0,9)	0,1	Чести (1,3)	0,3
Инфекции с Aspergillus†	С неизвестна честота	0	Нечести (0,3)	0,3
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени				
Второ първично злокачествено заболяване† (ВПЗЗ)	Много чести (13)	4,0	Много чести (17,8)	7,4
Немеланомно злокачествено кожно заболяване†	Чести (7,6)	0,4	Много чести (11,1)	2,0
ВПЗЗ, с изключение на немеланомен рак на кожата†	Чести (6,3)	3,6	Чести (9,8)	5,4
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Неутропения†	Много чести (31,8)	30	Много чести (54,9)	50,2
Тромбоцитопения†	Много чести (13,9)	9	Много чести (22,9)	9,8
Анемия†	Много чести (11,7)	5,8	Много чести (24,2)	9,4
Лимфоцитоза	Нечести (0,4)	0,4	Нечести (0,7)	0
Нарушения на метаболизма и храненето				
Синдром на туморен разпад	Чести (1,8)	1,3	Чести (1,3)	1,3

	Calquence + обинутузмаб N=223		Calquence + BR N=297	
СОК по MedDRA и термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Нарушения на нервната система				
Главоболие	Много чести (43)	0,9	Много чести (30,3)	1,3
Замаяност	Много чести (23,8)	0	Много чести (14,5)	0,7
Сърдечни нарушения				
Предсърдно мъждене/трептене [†]	Чести (3,1)	0,9	Чести (6,7)	4,0
Съдови нарушения				
Образуване на синини [†]	Много чести (38,6)	0	Много чести (14,1)	0,3
Контузии	Много чести (27,4)	0	Много чести (11,1)	0
Петехии	Много чести (11,2)	0	Чести (2,0)	0
Екхимоза	Чести (3,1)	0	Чести (3,0)	0,3
Кръвоизлив/хематом [†]	Много чести (17,5)	1,3	Много чести (15,5)	1,0
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести (3,6)	0,9	Нечести (0,3)	0
Вътречерепен кръвоизлив	Нечести (0,9)	0	С неизвестна честота	0
Хипертония [†]	Много чести (13,5)	3,6	Много чести (12,5)	5,7
Елиптаксис	Чести (8,5)	0	Чести (2,7)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Пневмонит [±]	-	-	Чести (2,4)	0,3
Стомашно-чревни нарушения				
Диария	Много чести (43,9)	4,5	Много чести (37,4)	3,0
Гадене	Много чести (26,9)	0	Много чести (42,8)	1,3
Запек	Много чести (20,2)	0	Много чести (24,6)	1,0
Повръщане	Много чести (19,3)	0,9	Много чести (25,6)	0,7
Болка в корема [†]	Много чести (14,8)	1,3	Много чести (12,1)	2,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Обрив [†]	Много чести (30,9)	1,8	Много чести (39,1)	9,8
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Мускулно-скелетна болка [†]	Много чести (44,8)	2,2	Много чести (34,3)	3,7
Артралгия	Много чести (26,9)	1,3	Много чести (17,5)	0,7
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Умора	Много чести (30,5)	1,8	Много чести (29,3)	2,7

	Calquence + обинутузимаб N=223		Calquence + BR N=297	
СОК по MedDRA и термин по MedDRA	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3* (%)
Астения	Чести (7,6)	0,4	Много чести (10,4)	1,0
Изследвания[¶]				
Намален абсолютен брой неутрофили [§]	Много чести (57,4)	35	Много чести (76,8)	56,6
Намален брой тромбоцити [§]	Много чести (46,2)	10,8	Много чести (69,4)	17,8
Понижен хемоглобин [§]	Много чести (43,9)	9	Много чести (79,5)	10,8
Повишена аланин аминотрансфераза [‡]	-	-	Чести (9,1)	4,4
Повишена аспартат аминотрансфераза [‡]	-	-	Чести (8,1)	3,0

*Според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 4.03.

[†]Включва голям брой термини за НЛР.

±Съобщава се за едно събитие с летален изход.

§Представя честотата на лабораторни находки, не на съобщените нежелани събития.

[¶]Представени като стойности на степените по CTCAE.

[‡]Нежелана реакция само за групата на Calquence + BR в проучването ECHO.

Описание на избрани нежелани реакции

Преустановяване на приема и намаляване на дозата поради нежелани реакции

От 1 478 пациенти, лекувани с Calquence като монотерапия, преустановяване поради нежелани реакции се съобщава при 14,6% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват пневмония, тромбоцитопения и диария. Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 5,9% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват реактивиране на хепатит В, сепсис и диария.

От 223 пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с обинутузимаб, преустановяване поради нежелани реакции се съобщава при 10,8% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват пневмония, тромбоцитопения и диария. Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 6,7% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват неутропения, диария и повръщане.

От 297 пациенти, лекувани с Calquence в комбинация с бендамустин и ритуксимаб, преустановяване поради нежелани реакции се съобщава при 42,8% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват COVID-19, свързана с COVID-19 пневмония, неутропения и пневмония. Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 10,1% от пациентите. Тези основни нежелани реакции включват неутропения и гадене.

Старческа възраст

От 1 478 пациенти в клиничните проучвания с Calquence като монотерапия, 42% са на възраст над 65 години и под 75 години, а 20,6% са на 75 години или по-възрастни. Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността или ефикасността между пациенти ≥ 65 години и по-младите.

От 223 пациенти в клиничните проучвания на Calquence в комбинация с обинутумаб 47% на възраст над 65 години и под 75 години, а 26% са на 75 години или по-възрастни. Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността или ефикасността между пациенти ≥ 65 години и по-младите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране на акалабрутиниб и не са установени симптомите на предозиране. В случай на предозиране пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EL02.

Механизъм на действие

Акалабрутиниб е селективен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (ВТК). ВТК е сигнална молекула на пътищата на В-клетъчния антигенен рецептор (BCR) и цитокиновите рецептори. В В-клетките ВТК сигнализирането води до В-клетъчна преживяемост и пролиферация и е необходимо за клетъчната адхезия, мембранный транспорт и хемотаксиса.

Акалабрутиниб и неговият активен метаболит, АСР-5862, образуват ковалентна връзка с цистеинов остатък в активния център на ВТК, което води до необратимо инактивиране на ВТК с минимални взаимодействия извън таргета.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, на които е прилаган акалабрутиниб 100 mg два пъти дневно, медианата на ангажиране на ВТК $\geq 95\%$ в стационарно състояние в периферната кръв се поддържа в продължение на 12 часа, което води до инактивиране на ВТК през целия препоръчителен дозов интервал.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на акалабрутиниб върху QTc интервала е оценен при 46 здрави участници – мъже и жени, в едно рандомизирано, двойносляпо задълбочено проучване по отношение на QT интервала с плацебо и положителни контроли. При супратерапевтична доза, 4 пъти над максималната препоръчителна доза, Calquence не удължава QT/QTc интервала в клинично значима степен (напр. не по-голям или равен на 10 ms) (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.3).

Клинична ефикасност и безопасност

Пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ

Безопасността и ефикасността на Calquence при нелекувана преди това ХЛЛ са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (ELEVATE-TN) при 535 пациенти. Пациентите получават Calquence плюс обинутузумаб, Calquence като монотерапия или обинутузумаб плюс хлорамбуцил. В ELEVATE-TN са включени пациенти на възраст 65 години или по-възрастни или на възраст между 18 и 65 години със съпътстващи заболявания, 27,9% от пациентите имат CrCl < 60 ml/min. От пациентите на възраст < 65 години 16,1% имат медиана на CIRS-G скор 8. В проучването е позволено пациентите да получават антитромбозни средства. Пациенти, които се нуждаят от антикоагулация с варфарин или еквивалентни антагонисти на витамин К, са изключени.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 в 3 рамена за получаване на:

- Calquence плюс обинутузумаб (Calquence+G): Calquence 100 mg се прилага два пъти дневно, като се започва в Цикъл 1 Ден 1 до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Обинутузумаб започва да се прилага в Цикъл 2 Ден 1 за максимално 6 цикъла на лечение. Обинутузумаб 1 000 mg се прилага в Дни 1 и 2 (100 mg в Ден 1 и 900 mg в Ден 2), 8 и 15 от Цикъл 2, последвано от 1 000 mg в Ден 1 от Цикли 3 до 7. Всеки цикъл е 28 дни.
- Calquence като монотерапия: Calquence 100 mg се прилага два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
- Обинутузумаб плюс хлорамбуцил (GClb): Обинутузумаб и хлорамбуцил се прилагат за максимално 6 цикъла на лечение. Обинутузумаб 1 000 mg се прилага в Дни 1 и 2 (100 mg в Ден 1 и 900 mg в Ден 2), 8 и 15 от Цикъл 1, последвано от 1 000 mg в Ден 1 от Цикли 2 до 6. Хлорамбуцил 0,5 mg/kg се прилага в Дни 1 и 15 от Цикли 1 до 6. Всеки цикъл е 28 дни.

Пациентите са стратифицирани по мутационен статус по отношение на 17p делеция (наличие спрямо отсъствие), функционален статус по ECOG (0 или 1 спрямо 2) и географски регион (Северна Америка и Западна Европа спрямо Други). След потвърдена прогресия на заболяването 45 пациенти, рандомизирани в рамото на GClb, преминават към Calquence като монотерапия. В Таблица 6 са обобщени изходните демографски данни и характеристиките на заболяването на проучваната популация.

Таблица 6. Изходни характеристики на пациентите с нелекувана преди това ХЛЛ в (ELEVATE-TN)

Характеристика	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Calquence като монотерапия N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
Възраст, години; медиана (диапазон)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Мъже; %	62	62	59,9

Бяла раса; %	91,6	95	93,2
Функционален статус по ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Медиана на времето от диагностицирането (месеци)	30,5	24,4	30,7
Заболяване с голям туморен товар с лимфни възли ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Цитогенетика/FISH категория; %			
17p делеция	9,5	8,9	9
11q делеция	17,3	17,3	18,6
TP53 мутация	11,7	10,6	11,9
Немутирал IGHV	57,5	66,5	65,5
Комплексен кариотип (≥ 3 аномалии)	16,2	17,3	18,1
Стадий по Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП) в рамото на Calquence+G спрямо рамото на GClb, оценена от Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) по критериите на Международния семинар по хронична лимфоцитна левкемия (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL) 2008 с включване на пояснение за свързаната с лечението лимфоцитоза (Cheson 2012). При медиана на проследяване 28,3 месеца ПБП според IRC показва 90% статистически значимо намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ в рамото на Calquence+G в сравнение с рамото на GClb. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 7.

Таблица 7. Резултати за ефикасност според оценката на IRC при пациенти с ХЛЛ в (ELEVATE-TN)

	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Calquence като монотерапия N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
Преживяемост без прогресия*			
Брой събития (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Смъртни случаи (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Медиана (95% CI), месеци	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-стойност	< 0,0001	< 0,0001	-
Оценка на 24 месеца, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Обща преживяемост^a			
Смъртни случаи (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Най-добра степен на общ отговор* (CR + CRi + nPR + PR)			

	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Calquence като монотерапия N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-стойност	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигната; CR=пълнен отговор; CRi=пълнен отговор с непълно възстановяване на кръвната картина; nPR=нодуларен частичен отговор; PR=частичен отговор; PD=прогресиращо заболяване.

*Според оценката на IRC.

†Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^a Медианата на обща преживяемост не е достигната и в двете рамена.

Резултатите за ПБП за Calquence със или без обинутузумаб си съответстват в подгрупите, включително високорисковите характеристики. В популацията с ХЛЛ с висок риск (17p делеция, 11q делеция, TP53 мутация или немутирал IGHV), HR за ПБП за Calquence със или без обинутузумаб спрямо обинутузумаб плюс хлорамбуцил е съответно 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] и 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)].

Таблица 8. Анализ на ПБП по подгрупи (Проучване ELEVATE-TN)

	Calquence като монотерапия			Calquence+G		
	N	Коефициент на риск	95% CI	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички участници	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17p делеция						
Да	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Не	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 мутация						
Да	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Не	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17p делеция или/и TP53 мутация						
Да	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Не	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV мутация						
Мутирал	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Немутирал	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
11q делеция						
Да	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Не	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)

	Calquence като монотерапия			Calquence+G		
	N	Коефициент на риск	95% CI	N	Коефициент на риск	95% CI
Комплексен кариотип						
Да	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Не	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

При дългосрочните данни медианата на проследяването е 58,2 месеца за рамото с CALQUENCE+G, 58,1 месеца за рамото с Calquence и 58,2 месеца за рамото с GClb. Медианата на ПБП, оценена от изследователя (investigator, INV), за монотерапия с CALQUENCE+G и CALQUENCE не е достигната и е 27,8 месеца в рамото с GClb. Към момента на последното заключване на данните общо 72 пациенти (40,7%), първоначално рандомизирани в рамото с GClb, са преминали към монотерапия с CALQUENCE. Медианата на общата преживяемост не е достигната в нито едно от рамената с общо 76 смъртни случая: 18 (10,1 %) в рамото с CALQUENCE+G, 30 (16,8 %) в рамото с монотерапия с CALQUENCE и 28 (15,8 %) в рамото с GClb.

Таблица 9. Резултати за ефикасност според оценката на INV в (ELEVATE-TN) при пациенти с ХЛЛ

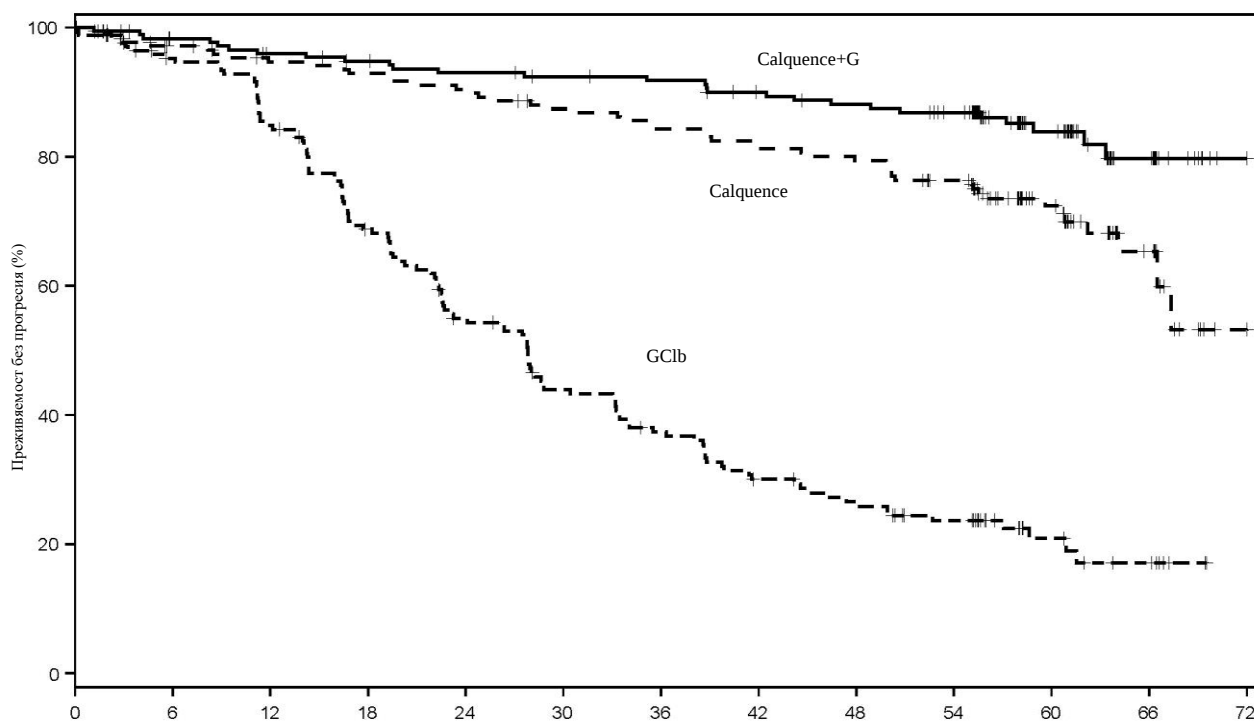
	Calquence плюс обинутузумаб N=179	Монотерапия с Calquence N=179	Обинутузумаб плюс хлорамбуцил N=177
Преживяемост без прогресия			
Брой събития (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Смъртни случаи (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Медиана (95% CI), месеци*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Обща преживяемост			
Смъртни случаи (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигната

*95% доверителен интервал, основан на изчисления по Kaplan-Meier.

†Изчисления въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска при коефициент на риск (95% CI), стратифициран по статуса на делеция 17p (да спр. не).

Фигура 1. Крива по Kaplan-Meier на ПБП, оценена от INV в (ELEVATE-TN) при пациенти с ХЛЛ (ITT популация)



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

Пациенти с ХЛЛ, които са получили най-малко една предходна терапия

Безопасността и ефикасността на Calquence при рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (ASCEND) при 310 пациенти, получавали най-малко една предходна терапия, която не включва инхибитори на BCL-2 или инхибитори на В-клетъчните рецептори. Пациентите получават Calquence като монотерапия или иделалисиб плюс ритуксимаб, или бендамустин плюс ритуксимаб по избор на изследователя. В проучването е позволено пациентите да получават антитромбозни средства. Пациенти, които се нуждаят от антикоагулация с варфарин или еквивалентни антагонисти на витамин К, са изключени.

Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на:

- Calquence 100 mg два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност или
- Избор на изследователя:
 - Иделалисиб 150 mg два пъти дневно в комбинация с ритуксимаб 375 mg/m² i.v. в Ден 1 от първия цикъл, последвано от 500 mg/m² i.v. през 2 седмици за 4 дози, след това през 4 седмици за 3 дози за общо 8 инфузии
 - Бендамустин 70 mg/m² (Ден 1 и 2 от всеки 28-дневен цикъл) в комбинация с ритуксимаб (375 mg/m²/500 mg/m²) в Ден 1 от всеки 28-дневен цикъл в продължение на до 6 цикъла

Пациентите са стратифицирани по мутационен статус по отношение на 17p делеция (наличие спрямо отсъствие), функционален статус по ECOG (0 или 1 спрямо 2) и брой на предходни терапии

(1 до 3 спрямо ≥ 4). След потвърдена прогресия на заболяването 35 пациенти, рандомизирани на лечение по избор на изследователя с иделалисиб плюс ритуксимаб или бендамустин плюс ритуксимаб, преминават към лечение с Calquence. В Таблица 10 са обобщени изходните демографски данни и характеристиките на заболяването на проучваната популация.

Таблица 10. Изходни характеристики на пациентите с ХЛЛ в (ASCEND)

Характеристика	Calquence като монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Възраст, години; медиана (диапазон)	68 (32-89)	67 (34-90)
Мъже; %	69,7	64,5
Бяла раса; %	93,5	91,0
Функционален статус по ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Медиана на времето от диагностицирането (месеци)	85,3	79,0
Туморен товар с лимфни възли ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Медиана на броя на предходните терапии за ХЛЛ (диапазон)	1 (1-8)	2 (1-10)
Брой на предходни терапии за ХЛЛ; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Цитогенетика/FISH категория; %		
17p делеция	18,1	13,5
11q делеция	25,2	28,4
TP53 мутация	25,2	21,9
НемутиралIGHV	76,1	80,6
Комплексен кариотип (≥ 3 аномалии)	32,3	29,7
Стадий по Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Първичната крайна точка е ПБП, оценена от IRC по критериите на IWCLL 2008 с включване на пояснение за свързаната с лечението лимфоцитоза (Cheson 2012). При медиана на проследяване 16,1 месеца ПБП показва 69% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия при пациентите в рамото на Calquence. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 11. Кривите на Kaplan-Meier за ПБП са показани на Фигура 2.

Таблица 11. Резултати за ефикасност според оценката на IRC при пациенти с ХЛЛ в (ASCEND)

	Calquence като монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Преживяемост без прогресия		
Брой събития (%)	27(17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Смъртни случаи (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Медиана (95% CI), месеци	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
Р-стойност	< 0,0001	
Оценка на 15 месеца, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Обща преживяемост^a		
Смъртни случаи (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Най-добра степен на общ отговор* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Р-стойност	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Продължителност на отговора (DoR)		
Медиана (95% CI), месеци	NR	13,6 (11,9; NR)

CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигнат; CR=пълнен отговор; CRi=пълнен отговор с непълно възстановяване на кръвната картина; nPR=нодуларен частичен отговор; PR=частичен отговор; PD=прогресиращо заболяване

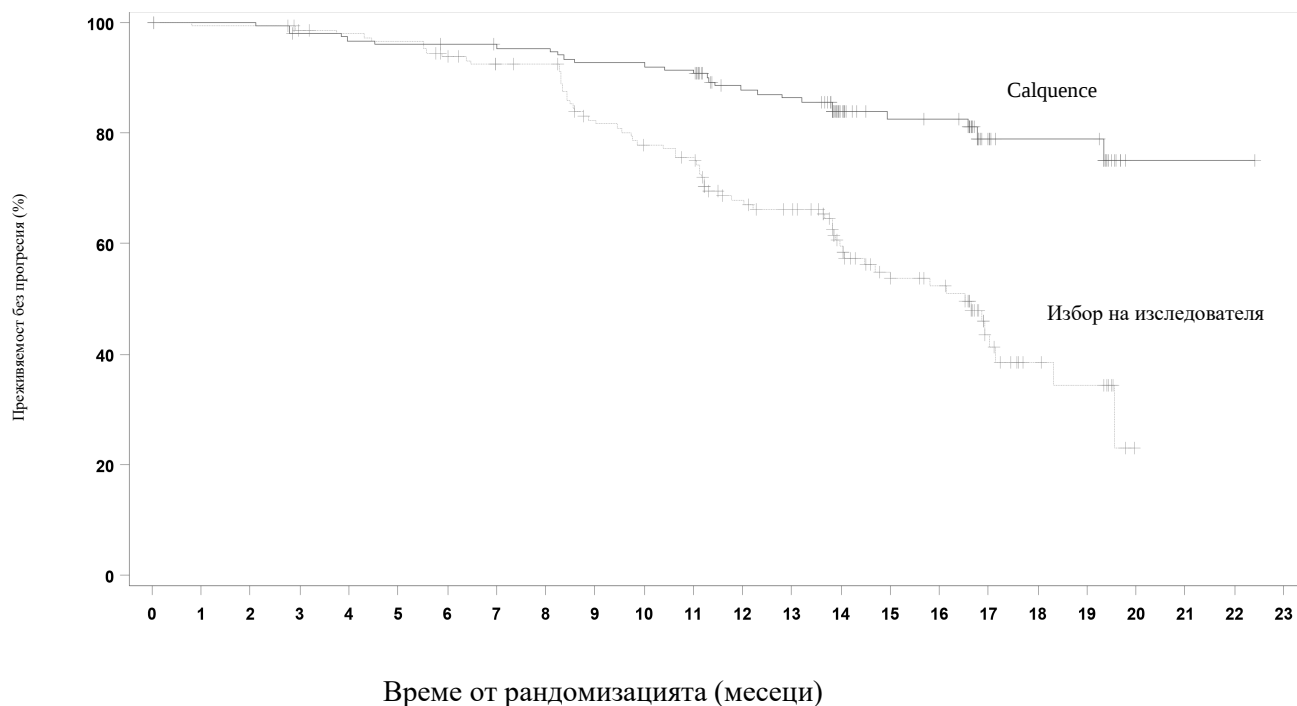
*Според оценка на IRC.

^a Медианата на обща преживяемост не е достигната и в двете рамена. P<0,6089 за обща преживяемост.

**CRi и nPR имат стойности 0.

[†]Въз основа на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за оценена от IRC ПБП при пациенти с ХЛЛ в (ASCEND) (ITT популация)



Брой пациенти в риск																								
Месец	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Избор на изследователя	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Има съответствие на резултатите по подгрупи за ПБП за Calquence, включително по отношение на високорисковите характеристики. В популацията с ХЛЛ с висок риск (17p делеция, 11q делеция, TP53 мутация и немутирал IGHV), HR за ПБП е съответно 0,27 [95% CI (0,17; 0,44)].

Таблица 12. Подгрупов анализ на оценена от IRC ПБП (Проучване ASCEND)

	Calquence монотерапия		
	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички участници	155	0,30	(0,19; 0,48)
17p делеция			
Да	28	0,21	(0,07; 0,68)
Не	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 мутация			
Да	39	0,24	(0,11; 0,56)
Не	113	0,33	(0,20; 0,57)
17p делеция или TP53 мутация			
Да	45	0,21	(0,09; 0,48)
Не	108	0,36	(0,21; 0,61)

	Calquence монотерапия		
	N	Коефициент на риск	95% CI
IGHV мутация	33	0,32	(0,11; 0,94)
Мутирал	118	0,32	(0,19; 0,52)
Немутирал			
11q делеция	39	0,28	(0,11; 0,70)
Да	116	0,31	(0,19; 0,53)
Не			
Комплексен кариотип			
Да	50	0,32	(0,16; 0,63)
Не	97	0,23	(0,12; 0,44)

При окончателния анализ, с медиана на проследяване 46,5 месеца за Calquence и 45,3 месеца за иделалисиб + ритуксимаб/бендамустин + ритуксимаб (IR/BR), се наблюдава 72% намаляване на риска от оценена от изследователя прогресия на заболяването или смърт при пациенти в рамото на Calquence. Медианата на оценената от изследователя ПБП не е достигната при Calquence и е 16,8 месеца при IR/BR. Резултатите за ефикасност според оценката на изследователя (INV) са представени в Таблица 13. Кривите на Kaplan-Meier за INV ПБП са показани на Фигура 3.

Таблица 13. Резултати за ефикасност при окончателния анализ според оценката на INV при пациенти с ХЛЛ в (ASCEND)

	Calquence монотерапия N=155	Избор на изследователя иделалисиб + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб N=155
Преживяемост без прогресия*		
Брой събития (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Смъртни случаи (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Медиана (95% CI), месеци	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Обща преживяемост ^a		
Смъртни случаи (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Коефициент на риск (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

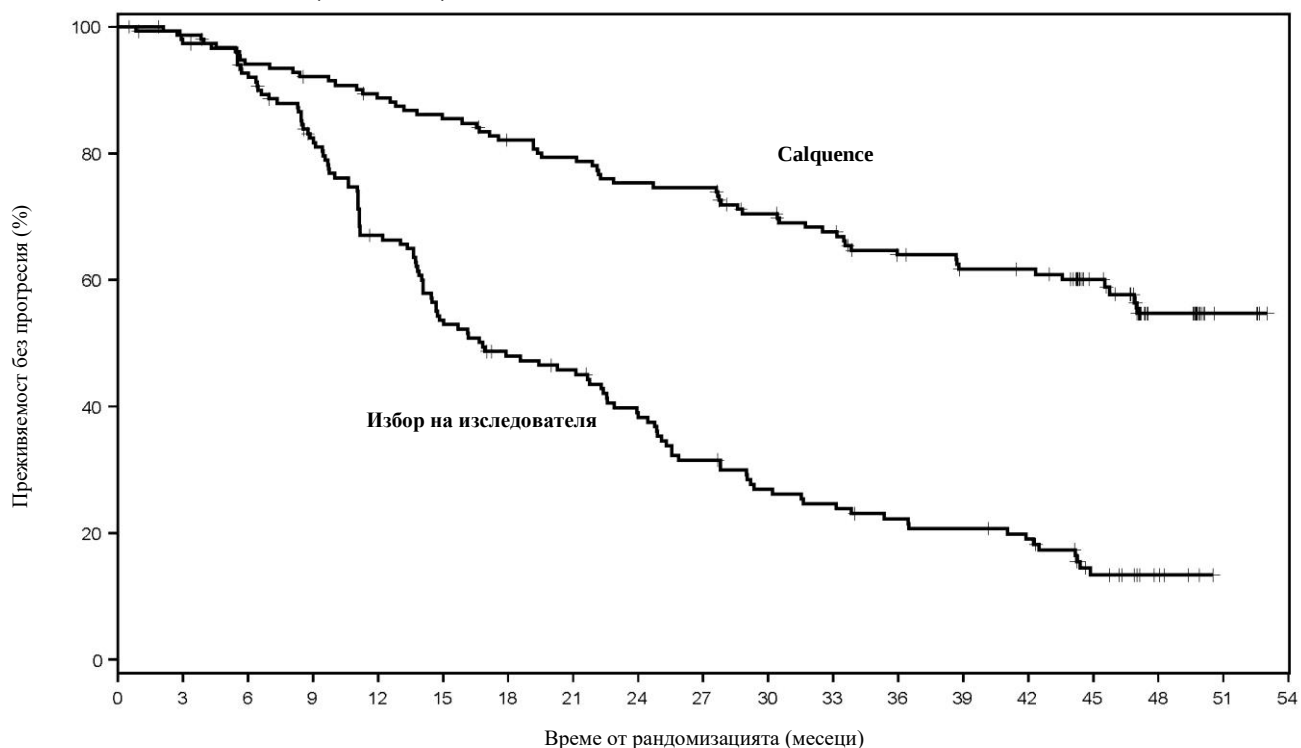
CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; NR=не е достигнат; PD=прогресиращо заболяване.

*Според оценка на изследователя.

^a Медианата на обща преживяемост не е достигната и в двете рамена. P=0,0783 за обща преживяемост.

[†]Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за оценената от INV ПБП при окончателен анализ на пациенти с ХЛЛ в (ASCEND)



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

Оценените от изследователя резултати за ПБП при окончателния анализ за Calquence си съответстват в подгрупите, включително високорисковите характеристики и са в съответствие с първичния анализ.

Пациенти с нелекуван преди това MCL

Безопасността и ефикасността на Calquence при пациенти с нелекуван преди това MCL са оценени в ЕСНО, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3. ЕСНО включва 598 пациенти на възраст на и над 65 години с потвърден MCL, който не е бил лекуван преди това.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в 2 рамена да получават:

- Рамо на Calquence плюс бендамустин и ритуксимаб (Calquence + BR) – Calquence 100 mg се прилага два пъти дневно от ден 1 на цикъл 1, непрекъснато. Бендамустин 90 mg/m² се прилага интравенозно в продължение на 30 минути в дните 1 и 2 на всеки от шестте 28-дневни цикъла, а ритуксимаб 375 mg/m² се прилага интравенозно в ден 1 на всеки от шестте 28-дневни цикъла. Calquence + BR се прилага за максимум 6 цикъла на лечение (индукционно лечение).
- Рамо на плацебо плюс бендамустин и ритуксимаб (плацебо + BR) – плацебо се прилага два пъти дневно от ден 1 на цикъл 1, непрекъснато. Бендамустин 90 mg/m² се прилага интравенозно в продължение на 30 минути в дните 1 и 2 на всеки от шестте 28-дневни цикъла, а ритуксимаб 375 mg/m² се прилага интравенозно в ден 1 на всеки от шестте 28-дневни цикъла. Плацебо + BR се прилага за максимум 6 цикъла на лечение (индукционно лечение).

Calquence или плацебо се прилага непрекъснато до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. След индукционното лечение пациентите, които постигат отговор (PR или CR), получават поддържаща терапия с ритуксимаб 375 mg/m² в ден 1 през един цикъл за максимум 12 допълнителни дози до цикъл 30. Пациентите, рандомизирани в рамото на плацебо + BR, които са имали потвърдена PD, са подходящи за преминаване към монотерапия с Calquence 100 mg два пъти дневно до втора прогресия на тяхното заболяване или неприемлива токсичност.

Рандомизацията на пациентите е стратифицирана по географски регион (Северна Америка спрямо Западна Европа спрямо други) и опростен скор по MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, Международен прогнозен индекс на мантилноклетъчен лимфом) (0-3 спрямо 4-5 спрямо 6-11).

Медианата на възрастта е 71 години (65-86), 70,7% са мъже, 78,3% са от бяла раса, 93,1% имат функционален статус по ECOG 0-1. Опростеният скор по MIPI е нисък (0-3) при 33,1%, среден (4-5) при 42,8% и висок (6-11) при 24,1% от пациентите. Общо 37,7% от пациентите имат туморна маса ≥ 5 cm и 86% имат заболяване стадий IV по Ann Arbor. Агресивни варианти на MCL като бластоидни и плеоморфни форми се наблюдават съответно при 7,7% и 5,5% от пациентите. Общо 47,8% от пациентите имат скор за Ki-67 $\geq 30\%$. Характеристиките на изходно ниво са сходни в двете рамена.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS), както е оценена от Независима комисия за преглед (IRC) според Класификацията за неходжкинов лимфом (NHL) от Lugano 2014 г. при участници с нелекуван преди това MCL. Допълнително честотата на общ отговор (ORR) също е оценена от IRC.

Оценената от IRC PFS е оценена с медиана на проследяване 49,8 месеца.

С допълнително 6-месечно проследяване след първичния анализ на PFS и медиана на проследяване 63,0 месеца, медианата на общата преживяемост не е достигната в нито едно от рамената. Има общо 218 смъртни случая: 105 (35,1%) в рамото на Calquence + BR и 113 (37,8%) в рамото на плацебо + BR. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 14. Кривите на Kaplan-Meier за PFS са показани на Фигура 4.

Таблица 14. Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това MCL в ЕЧНО

	Calquence + BR N=299	Плацебо + BR N=299
Оценена от IRC PFS		
Медиана (95% CI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (95% CI) (стратифициран)*	0,73 (0,57, 0,94)	
р-стойност‡	0,0160	
Оценен от IRC ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	87,3,93,8	83,9, 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
р-стойност	0,2196	-

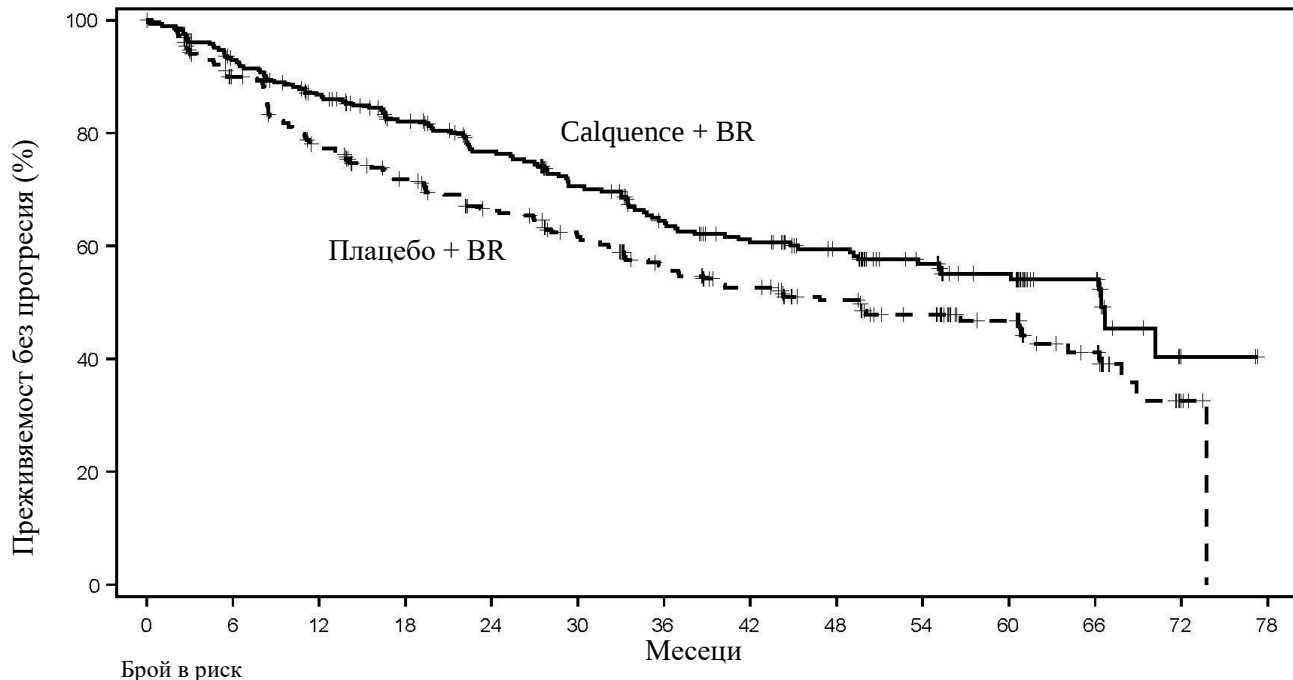
HR = коефициент на риск; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; NE = не подлежи на оценка

*Стратифициран по стратификационни фактори на рандомизацията: географски региони (Северна Америка, Западна Европа, други) и опростен MIPI скор (нисък риск [0 до 3], среден риск [4 до 5], висок риск [6 до 11]),

както е събрано чрез IXRS. Изчислен въз основа на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска за коефициент на риск (95% CI).

[‡] Изчислена въз основа на стратифициран Log-rank тест за р-стойност.

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier на оценената от IRC PFS при пациенти с нелекуван преди това MCL (ECHO)



Calquence + BR	299	258	232	205	182	156	136	122	98	73	53	34	2	0
Плацебо + BR	299	243	204	181	159	142	118	102	84	63	44	25	4	0

Пациенти с MCL, които са получили най-малко една предходна терапия

Безопасността и ефикасността на CALQUENCE при MCL са оценени в едно многоцентрово, открито проучване фаза 2 с едно рамо (ACE-LY-004) при 124 пациенти, лекувани преди това. Всички пациенти получават CALQUENCE 100 mg перорално два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Проучването не включва пациенти, които са получавали предходно лечение с BTK или BCL-2 инхибитори. Първичната крайна точка е оценената от изследователя честота на общ отговор (ORR) по класификацията на Lugano за неходжкинов лимфом (NHL). Продължителност на отговора (DoR) е допълнителен измерител за резултата. Резултатите за ефикасност при окончателния (54 месеца) анализ са представени в Таблица 15.

При окончателния анализ средната възраст е 68 (диапазон 42 до 90) години, 79,8% са мъже и 74,2% са от бяла раса. На изходно ниво 92,8% от пациентите са имали функционален статус по ECOG 0 или 1. Средното време от поставянето на диагнозата е 46,3 месеца, а средният брой предходни лечения е 2 (диапазон от 1 до 5), включително 17,7% с предходна трансплантация на стволови клетки. Най-честите предхождащи схеми са базирани на CHOP (51,6%) и ARA-C (33,9%). На изходно ниво 37,1% от пациентите са имали поне един тумор с най-дълъг диаметър ≥ 5 cm, 72,6% са имали екстранодално засягане, включително 50,8% със засягане на костния мозък. Опростеният

скор по MIPI (който включва възраст, скор по ECOG и лактат дехидрогеназа и брой бели кръвни клетки на изходно ниво) е междинен при 43,5% и висок при 16,9% от пациентите.

Таблица 15. ORR и DOR при (ACE-LY-004) пациенти с MCL при 54-месечния окончателен анализ

Оценка на изследователя на 54 месеца N=124 n (%) (95% CI*)	
Честота на общ отговор (ORR)	
Честота на общ отговор	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Пълен отговор	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Частичен отговор	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Не подлежи на оценка [†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Продължителност на отговора (DoR)	
Медиана (месеци)	28,6 (17,5; 39,1)
CI=доверителен интервал *95% точен биномен доверителен интервал. [†] Включва участниците без адекватна оценка на заболяването след изходно ниво.	

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Calquence във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на акалабрутиниб и неговия активен метаболит, ACP-5862, е проучена при здрави участници и при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания. Акалабрутиниб показва пропорционалност на дозата, като и акалабрутиниб, и ACP-5862 показват почти линейна ФК в дозовия диапазон от 75 до 250 mg. Популационно ФК моделиране показва, че ФК на акалабрутиниб и ACP-5862 е подобна при пациенти с различни В-клетъчни злокачествени заболявания. При препоръчителната доза 100 mg два пъти дневно при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания (включително ХЛЛ) геометричните средни стойности на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{24h}) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на акалабрутиниб в стационарно състояние са съответно 1 679 ng•h/ml и 438 ng/ml, а за ACP-5862 са съответно 4 166 ng•h/ml и 446 ng/ml.

Показано е, че таблетките Calquence и капсулите Calquence са биоеквивалентни. Таблетките Calquence съдържат акалабрутиниб малеат, солева форма на акалабрутиниб, която показва по-висока разтворимост при високо рН от акалабрутиниб база, която е активната съставка на капсулите Calquence. Поради това таблетките Calquence имат по-добра абсорбция, когато се комбинират със средства, намаляващи стомашната киселинност.

Абсорбция

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация ($T_{\max}$) е 0,2-3,0 часа за акалабрутиниб и 0,5-4,0 часа за АСР-5862. Абсолютната бионаличност на Calquence е 25%.

Ефект на храната върху акалабрутиниб

При здрави участници приложението на единична доза 100 mg акалабрутиниб таблетки с високо калорийна храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 918 калории, 59 грама въглехидрати, 59 грама мазнини и 39 грама протеини) не повлиява средната AUC в сравнение с прилагане на гладно. Получената $C_{\max}$ намалява с 54% и $T_{\max}$ се забавя с 1-2 часа.

Разпределение

Обратимото свързване с човешките плазмени протеини е 99,4% за акалабрутиниб и 98,8% за АСР-5862. Средното съотношение кръв-плазма *in vitro* е 0,8 за акалабрутиниб и 0,7 за АСР-5862. Средният обем на разпределение (V_{ss}) в стационарно състояние е приблизително 34 l за акалабрутиниб.

Биотрансформация/метаболизъм

In vitro акалабрутиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A ензимите и в незначителна степен чрез конюгация с глутатион и амидна хидролиза. АСР-5862 се идентифицира като основния метаболит в плазмата, който се метаболизира допълнително предимно чрез CYP3A-медирано оксидиране, като средната геометрична експозиция (AUC) е приблизително 2 до 3 пъти по-висока от експозицията на акалабрутиниб. АСР-5862 е с приблизително 50% по-слабо действие от акалабрутиниб по отношение на инхибирането на ВТК.

Проучвания *in vitro* показват, че акалабрутиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT2B7 в клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези CYP.

Проучвания *in vitro* показват, че АСР-5862 не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 или UGT2B7 в клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези CYP.

Взаимодействия с транспортните протеини

Проучванията *in vitro* показват, че акалабрутиниб и АСР-5862 са субстрати на P-гр и BCRP. Няма вероятност обаче едновременно приложение с инхибитори на BCRP да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия. Едновременно приложение с инхибитор на OATP1B1/1B3 (600 mg рифампин, единична доза) води до повишаване на $C_{\max}$ и AUC на акалабрутиниб съответно 1,2 пъти и 1,4 пъти (N=24, здрави участници), което не е клинично значимо.

Акалабрутиниб и АСР-5862 не инхибират P-гр, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2-K в клинично значими концентрации. Акалабрутиниб може да инхибира BCRP в червата, а АСР-5862 може да инхибира MATE1 в клинично значими концентрации (вж. точка 4.5). Акалабрутиниб не инхибира MATE1, а АСР-5862 не инхибира BCRP в клинично значими концентрации.

Елиминиране

След единична перорална доза 100 mg акалабрутиниб таблетки, средният геометричен терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на акалабрутиниб е 1,4 часа. $t_{1/2}$ на активния метаболит, ACP-5862, е 6,6 часа.

Средният привиден перорален клирънс (CL/F) е 134 l/hr за акалабрутиниб и 22 l/hr за ACP-5862 при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания.

След приложение на единична доза 100 mg радиоизотопно маркиран [^{14}C]-акалабрутиниб на здрави участници 84% от дозата се открива във фекалиите и 12% от дозата се открива в урината, като под 2% от дозата се екскретира като непроменен акалабрутиниб.

Специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ възрастта (>18-годишна възраст), полът, расата (бяла раса, афроамериканци) и телесното тегло нямат клинично значими ефекти върху ФК на акалабрутиниб и неговия активен метаболит, ACP-5862.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Calquence при пациенти под 18-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Акалабрутиниб се подлага на минимално бъбречно елиминиране. Не е провеждано фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане.

Въз основа на популационен ФК анализ не е наблюдавана клинично значима ФК разлика при 408 участници с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR между 60 и 89 ml/min/1.73m², изчислено чрез MDRD), 109 участници с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR между 30 и 59 ml/min/1.73m²) спрямо 192 участници с нормална бъбречна функция (eGFR по-голяма или равна на 90 ml/min/1.73m²). Фармакокинетиката на акалабрутиниб не е охарактеризирана при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR под 29 ml/min/1.73m²) или бъбречно увреждане, изискващо диализа. Пациенти с нива на креатинина 2,5 пъти над ULN не са включвани в клиничните проучвания (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Акалабрутиниб се метаболизира в черния дроб. В специални проучвания при чернодробно увреждане (H) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (n=6) експозицията на акалабрутиниб (AUC) е повишена 1,9 пъти, 1,5 пъти и 5,3 пъти при участници със съответно лека (n=6) (Child-Pugh A), умерена (n=6) (Child-Pugh B) и тежка (n=8) (Child-Pugh C) степен на чернодробно увреждане. Маркерите, показателни за елиминирането на лекарства в групата с умерено H обаче не се повлияват значимо, така че ефектът на умереното чернодробно увреждане вероятно е подценен в това проучване. Въз основа на популационен ФК анализ не е наблюдавана клинично значима разлика между участниците с лека (n=79) или умерена (n=6) степен на чернодробно увреждане (общ билирубин между 1,5 до 3 пъти ULN и всяка AST) в сравнение с участниците с нормална (n=613) чернодробна функция (общ билирубин и AST в рамките на ULN) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с акалабрутиниб.

Генотоксичност/мутагенност/фототоксичност

Акалабрутиниб не е мутагенен в бактериален тест за обратни мутации, в *in vitro* тест за хромозомни аберации или в *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък при мишки.

Въз основа на *in vitro* тест за фототоксичност с използване на 3T3 клетъчна линия, счита се че при акалабрутиниб има нисък риск за фототоксичност при хора.

Токсичност при многократно приложение

При плъхове са наблюдавани микроскопски находки в панкреаса (кръвоизлив/пигмент/възпаление/фиброза в Лангерхансовите острови) с минимална до лека степен на тежест на всички дозови нива. Наблюдавани са безвредни находки с минимална до лека степен на тежест в бъбреците (тубулна базофилия, тубулна регенерация и възпаление) и панкреаса в проучвания с продължителност до 6 месеца при ниво без наблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse Effect level, NOAEL) 30 mg/kg/ден при плъхове. Средната експозиция (AUC) при NOAEL при мъжки и женски плъхове отговаря съответно на 0,6 x и 1 x клиничната експозиция при препоръчителната доза 100 mg два пъти дневно. Най ниското ниво на наблюдавани нежелани реакции (Adverse Observed Effect Level, LOAEL), при което се наблюдават обратими находки в бъбреците (умерена тубулна дегенерация) и в черния дроб (некроза на отделни хепатоцити) в проучване за хронична токсичност при плъхове, е 100 mg/kg/ден и дава граница на експозиция 4,2 пъти по-голяма от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 100 mg два пъти дневно. В проучвания с продължителност 9 месеца при кучета NOAEL е 10 mg/kg/ден, съответстващо на експозиция 3 пъти клиничната AUC при препоръчителната клинична доза. Наблюдавани са минимална тубулна дегенерация в бъбреците, леко понижаване на теглото на слезката и преходно минимално до леко намаление на еритроцитната маса и повишение на ALT и ALP при 30 mg/kg/ден (9 пъти клиничната AUC) при кучета. Сърдечна токсичност при плъхове (миокарден кръвоизлив, възпаление, некроза) и при кучета (периваскуларно/васкуларно възпаление) е наблюдавана само при животни, умрели по време на проучванията, при дози над максималната поносима доза (MTD). Експозициите при плъхове и кучета със сърдечни находки са съответно най-малко 6,8 пъти и 25 пъти клиничната AUC. Обратимостта на сърдечните находки не може да се оцени, тъй като тези находки са наблюдавани само при дози над MTD.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски плъхове при експозиции съответно 10 или 9 пъти клиничната AUC при препоръчителната доза.

Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие и преживяемостта при бременни плъхове при експозиции приблизително 9 пъти AUC при пациенти при препоръчителната доза 100 mg два пъти дневно. В две репродуктивни проучвания при плъхове е наблюдавана дистокия (протрахирано/трудно раждане) при експозиции >2,3 пъти клиничната експозиция при 100 mg два пъти дневно. Потвърдено е наличието на акалабрутиниб и неговия активен метаболит във феталната плазма при плъхове. Акалабрутиниб и неговият активен метаболит присъстват в млякото на плъхове в период на лактация.

В едно ембриофетално проучване при бременни зайци са наблюдавани намалено фетално тегло и забавена осификация при нива на експозиция, които водят до токсичност при майката и са 2,4 пъти над AUC при хора при препоръчителната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Частично заместена хидроксипропил целулоза (E463)
Натриев стеарил фумарат

Състав на таблетката

Хипромелоза (E464)
Коповидон
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Средновежижни триглицериди
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий със символи слънце/луна, съдържащи 8 или 10 филмирани таблетки. Картонени опаковки по 56 или 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1479/003
EU/1/20/1479/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 100 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Calquence 100 mg твърди капсули
акалабрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg акалабрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Гълтайте капсулата цяла.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1479/001 56 твърди капсули
EU/1/20/1479/002 60 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

calquence

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 100 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CALQUENCE 100 mg капсули
акалабрутиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Символ слънце/луна

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 100 MG ТАБЛЕТКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Calquence 100 mg филмирани таблетки
акалабрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg акалабрутиниб (като акалабрутиниб малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1479/003 56 филмирани таблетки
EU/1/20/1479/004 60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

calquence

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 100 MG ТАБЛЕКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CALQUENCE 100 mg таблетки
акалабрутиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Символ слънце/луна

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Calquence 100 mg твърди капсули акалабрутиниб (acalabrutinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Calquence и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Calquence
3. Как да приемате Calquence
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Calquence
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Calquence и за какво се използва

Какво представлява Calquence

Calquence е лекарство, използвано за лечение на рак на кръвта.

- Calquence съдържа активното вещество акалабрутиниб.
- То принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на тирозинкиназата на Брутон (BTK).

За какво се използва Calquence

Calquence се използва за лечение на възрастни с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

ХЛЛ е рак на белите кръвни клетки, наречени В-лимфоцити (или В-клетки). Тези клетки са част от имунната система (защитната система на организма).

Calquence се използва за лечение на възрастни с мантелноклетъчен лимфом (MCL).

MCL е вид рак на кръвта, засягащ лимфните възли.

Как действа Calquence

Calquence действа като блокира ВТК, белтък в организма, който спомага за растежа и преживяемостта на тези ракови клетки. Като блокира ВТК, Calquence спомага за унищожаването им и може да намали броя на раковите клетки, което може да забави влошаването на заболяването.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Calquence или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Calquence

Не приемайте Calquence ако:

- сте алергични към акалабрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Calquence.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Calquence, ако:

- някога сте имали необичайно образуване на синини или кървене или се лекувате с някакви лекарства, които повишават риска от кървене (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- имате инфекция (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- наскоро сте оперирани или Ви предстои операция. Вашият лекар може да спре лечението с Calquence преди и след медицинска, хирургична или стоматологична процедура.
- някога сте имали хепатит В (чернодробна инфекция) – това е така, защото Calquence може да активизира отново хепатит В и поради това Вашият лекар ще следи за признаци на възобновяване на тази инфекция (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- имате или някога сте имали неритмична сърдечна дейност (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Говорете с Вашия лекар, ако получите някакво поражение или промяна във външния вид на участък от кожата, тъй като сте изложени на висок риск от развитие на рак на кожата; вижте точка 4. Използвайте слънцезащитни средства и правете редовен преглед на кожата.

Вашият лекар ще проверява кръвната Ви картина при необходимост по време на лечението.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото то не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Calquence

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено ако приемате някои от следните:

- антибиотици за бактериални инфекции – като напр. кларитромицин
- лекарства за гъбични инфекции – като напр. позаконазол, итраконазол, вориконазол
- кетоназол – лекарство при синдром на Кушинг (заболяване, при което организмът произвежда твърде много от хормона кортизол)
- лекарства за ХИВ инфекции – като напр. индинавир и ритонавир

- лекарства за хепатит С – като напр. телапревир
- рифампицин – антибиотик за бактериални инфекции (туберкулоза)
- лекарство за мигрена – ерготамин
- лекарство при ниски стойности на натрий в кръвта – кониваптан
- лекарство при висока кръвна захар – метформин
- лекарство за предотвратяване на отхвърляне на орган – циклоспорин
- лекарства при припадъци (гърчове) или епилепсия – като напр. карбамазепин и фенитоин
- пимозид – лекарство, използвано при синдром на Турет (заболяване, което причинява неконтролирани движения и изблици на думи и звуци)
- жълт кантарион – билково лекарство за депресия
- теофилин – лекарство, използвано при хрипове, недостиг на въздух и стягане в гърдите
- лекарства за намаляване на стомашната киселинност:
 - антиациди – като напр. калциев карбонат. Приемайте Calquence 2 часа преди или 2 часа след приема на тези лекарства.
 - H₂-рецепторни блокери – като напр. ранитидин и фамотидин. Приемайте Calquence 2 часа преди или 10 часа след приема на тези лекарства.
 - инхибитори на протонната помпа – като напр. омепразол. Избягвайте приема на тези лекарства, докато приемате Calquence.
- метотрексат – лекарство при заболявания като напр. ревматоиден артрит, псориазис и улцерозен колит, които се причиняват от нарушена функция на имунната система.
 - Това лекарство трябва да се приема най-малко 6 часа преди или след Calquence.

Лекарства, които повишават риска от кръвене

Calquence може да улесни кръвенето. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате други лекарства, които повишават риска от кръвене:

- антиагреганти (лекарства, които възпрепятстват образуването на кръвни съсиреци) като напр. ацетилсалицилова киселина и клопидогрел.
- антикоагуланти (които разреждат кръвта) като напр. варфарин или еноксапарин.

Бременност

Посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете Calquence, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото Calquence може да увреди нероденото бебе.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Calquence и в продължение на 2 дни след Вашата последна доза Calquence. Не е известно дали Calquence преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Calquence да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Ако обаче се чувствате замаяни, слаби или уморени, докато приемате Calquence, не трябва да шофирате и да работите с машини.

Calquence съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Calquence

Calquence ще Ви бъде предписан само от лекар с опит в употребата на лекарства срещу рак. Винаги приемайте Calquence точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В зависимост от типа на Вашия рак Calquence може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства.

Колко да приемате

- Обичайната доза е една капсула (100 mg) два пъти на ден. Приемайте дозите през около 12 часа.

Как да го приемате

- Гълтайте капсулата цяла с вода по приблизително едно и също време всеки ден.
- Не дъвчете, не разтваряйте и не отваряйте капсулите, тъй като това може да промени бързината на навлизане на лекарството в организма Ви.
- Може да приемате Calquence с храна или между храненията.
- Може да проверите кога сте взели капсула Calquence за последен път, като погледнете блистера. Символите върху блистера ще Ви помогнат да вземете дозата си в правилното време — слънцето за сутрешната доза и луната за вечерната доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Calquence

Ако сте приели повече от необходимата доза Calquence, свържете се с лекар или отидете веднага в най-близката болница. Вземете капсулите и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете доза

- Ако са минали по-малко от 3 часа след обичайното време за прием на дозата, вземете веднага пропуснатата доза. Вземете следващата доза по обичайното време.
- Ако са минали повече от 3 часа след обичайното време за прием на дозата, пропуснете забравената доза. Вземете следващата доза по обичайното време.
- Не вземайте двойна доза Calquence, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приложението на Calquence и се свържете незабавно с лекар или отидете до най-близкото спешно отделение, ако получите някои от следните симптоми:

Много чести сериозни нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- кървене. Симптомите може да бъдат черни изпражнения или кръв в изпражненията, розова или кафява урина, кървене от носа, образуване на синини, неочаквано кървене, повръщане или кашляне на кръв, замайване, слабост, обърканост.
- инфекции. Признаците може да включват повишена температура, студени тръпки, усещане за слабост или обърканост, кашлица, недостиг на въздух [пневмония, **много честа нежелана**

реакция (може да засегне повече от 1 на 10 души) или инфекции, причинени от аспергилус, **нечеста нежелана реакция** (може да засегне до 1 на 100 души)].

Чести сериозни нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ускорена сърдечна дейност, прескачане на ударите на сърцето, слаб или неритмичен пулс, замайване, примаяване, дискомфорт в гърдите или недостиг на въздух (признаци на проблеми със сърдечния ритъм, известни като предсърдно мъждене или предсърдно трептене).
- повишена температура, студени тръпки, гадене, повръщане, обърканост, недостиг на въздух, гърчове, неритмична сърдечна дейност, тъмна или мътна урина, необичайна умора или мускулна или ставна болка. Това може да бъдат симптоми на синдром на туморен разпад – заболяване, предизвикано от бързо разпадане на раковите клетки.

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- мускулна или ставна болка
- главоболие
- обрив
- усещане за умора, слабост или липса на енергия
- гадене, повръщане, стомашна болка, запек (нечести изхождания или твърди изпражнения), диария (чести изхождания или редки изпражнения)
- намален брой червени кръвни клетки, намален брой неутрофили (вид бели кръвни клетки) или намален брой клетки, които помагат за съсирване на кръвта (тромбоцити)
- високо кръвно налягане
- замайване
- главоболие, напрежение в областта на очите, носа или бузите (синусит)
- болки в гърлото и хрема (назофарингит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища (болка или парене при уриниране)
- по време на лечение с Calquence може да възникнат нови видове рак, включително рак на кожата (вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Calquence“)
- херпес

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза) при кръвни изследвания (когато се използва в комбинация с определени лекарства)
- бронхит
- повишена температура, студени тръпки, слабост, обърканост, повръщане и пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) – това може да бъдат признаци на повторно активизиране на хепатит В (чернодробна инфекция).
- възпаление на белите дробове (пневмонит)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- загуба на памет, затруднена мисловна дейност, затруднено ходене или загуба на зрение – това може да бъдат признаци на сериозна мозъчна инфекция (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия)
- лимфоцитоза (по-висок от нормалното брой лимфоцити, вид бели кръвни клетки, в кръвта).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Calquence

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерното фолио и картонената опаковка съответно след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Calquence

Активното вещество е акалабрутиниб. Всяка твърда капсула съдържа 100 mg акалабрутиниб.

Другите съставки са:

- Капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, колоидален безводен силициев диоксид, частично прежелатинизирано царевично нишесте, магнезиев стеарат (E470b) и натриев нишестен гликолат (вижте точка 2 “Calquence съдържа натрий”).
- Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и индигокармин (E132).
- Печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520) и амониев хидроксид.

Как изглежда Calquence и какво съдържа опаковката

Calquence представлява твърда желатинова капсула с жълто тяло и синьо капаче, 20 mm, с надпис „ACA 100 mg“ в черно.

Calquence се доставя в алуминиеви блистери, съдържащи 6 или 8 твърди капсули. Всяка картонена опаковка съдържа 56 или 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Calquence 100 mg филмирани таблетки акалабрутиниб (acalabrutinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Calquence и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Calquence
3. Как да приемате Calquence
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Calquence
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Calquence и за какво се използва

Какво представлява Calquence

Calquence е лекарство, използвано за лечение на рак на кръвта.

- Calquence съдържа активното вещество акалабрутиниб.
- То принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на тирозинкиназата на Брутон (BTK).

За какво се използва Calquence

Calquence се използва за лечение на възрастни с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

ХЛЛ е рак на белите кръвни клетки, наречени В-лимфоцити (или В-клетки). Тези клетки са част от имунната система (защитната система на организма).

Calquence се използва за лечение на възрастни с мантелноклетъчен лимфом (MCL).

MCL е вид рак на кръвта, засягащ лимфните възли.

Как действа Calquence

Calquence действа като блокира ВТК, белтък в организма, който спомага за растежа и преживяемостта на тези ракови клетки. Като блокира ВТК, Calquence спомага за унищожаването им и може да намали броя на раковите клетки, което може да забави влошаването на заболяването.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Calquence или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Calquence

Не приемайте Calquence ако:

- сте алергични към акалабрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Calquence.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Calquence, ако:

- някога сте имали необичайно образуване на синини или кръвене или се лекувате с някакви лекарства, които повишават риска от кръвене (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- имате инфекция (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- наскоро сте оперирани или Ви предстои операция. Вашият лекар може да спре лечението с Calquence преди и след медицинска, хирургична или стоматологична процедура.
- някога сте имали хепатит В (чернодробна инфекция) – това е така, защото Calquence може да активизира отново хепатит В и поради това Вашият лекар ще следи за признаци на възобновяване на тази инфекция (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- имате или някога сте имали неритмична сърдечна дейност (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Говорете с Вашия лекар, ако получите някакво поражение или промяна във външния вид на участък от кожата, тъй като сте изложени на висок риск от развитие на рак на кожата; вижте точка 4. Използвайте слънцезащитни средства и правете редовен преглед на кожата.

Вашият лекар ще проверява кръвната Ви картина при необходимост по време на лечението.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото то не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Calquence

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено ако приемате някои от следните:

- антибиотици за бактериални инфекции – като напр. кларитромицин
- лекарства за гъбични инфекции – като напр. позаконазол, итраконазол, вориконазол
- кетоназол – лекарство при синдром на Кушинг (заболяване, при което организмът произвежда твърде много от хормона кортизол)
- лекарства за ХИВ инфекции – като напр. индинавир и ритонавир

- лекарства за хепатит С – като напр. телупревив
- рифампицин – антибиотик за бактериални инфекции (туберкулоза)
- лекарство за мигрена – ерготамин
- лекарство при ниски стойности на натрий в кръвта – кониваптан
- лекарство при висока кръвна захар – метформин
- лекарство за предотвратяване на отхвърляне на орган – циклоспорин
- лекарства при припадъци (гърчове) или епилепсия – като напр. карбамазепин и фенитоин
- пимозид – лекарство, използвано при синдром на Турет (заболяване, което причинява неконтролирани движения и изблици на думи и звуци)
- жълт кантарион – билково лекарство за депресия
- теофилин – лекарство, използвано при хрипове, недостиг на въздух и стягане в гърдите
- метотрексат, лекарство при заболявания като напр. ревматоиден артрит, псориазис и улцерозен колит, които се причиняват от нарушена функция на имунната система.
 - Това лекарство трябва да се приема най-малко 6 часа преди или след Calquence.

Може да приемате Calquence таблетки с лекарства за намаляване на стомашната киселинност, като антиациди (калциев карбонат), хистамин-2 рецепторни блокери (ранитидин и фамотидин) и инхибитори на протонната помпа (омепразол).

Лекарства, които повишават риска от кървене

Calquence може да улесни кървенето. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате други лекарства, които повишават риска от кървене:

- антиагреганти (лекарства, които възпрепятстват образуването на кръвни съсиреци) като напр. ацетилсалицилова киселина и клопидогрел.
- антикоагуланти (които разреждат кръвта) като напр. варфарин или еноксапарин.

Бременност

Посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете Calquence, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Това се налага, защото Calquence може да увреди нероденото бебе.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Calquence и в продължение на 2 дни след Вашата последна доза Calquence. Не е известно дали Calquence преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Calquence да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Ако обаче се чувствате замаяни, слаби или уморени, докато приемате Calquence, не трябва да шофирате и да работите с машини.

Calquence съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Calquence

Calquence ще Ви бъде предписан само от лекар с опит в употребата на лекарства срещу рак. Винаги приемайте Calquence точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В зависимост от типа на Вашия рак Calquence може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства.

Колко да приемате

- Обичайната доза е една таблетка (100 mg) два пъти на ден. Приемайте дозите през около 12 часа.

Как да го приемате

- Гълтайте таблетката цяла с вода по приблизително едно и също време всеки ден.
- Не дъвчете, не трошете, не разтваряйте и не разделяйте таблетката.
- Може да приемате Calquence с храна или между храненията.
- Може да проверите кога сте взели таблетка Calquence за последен път, като погледнете блистера. Символите върху блистера ще Ви помогнат да вземете дозата си в правилното време — слънцето за сутрешната доза и луната за вечерната доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Calquence

Ако сте приели повече от необходимата доза Calquence, свържете се с лекар или отидете веднага в най-близката болница. Вземете таблетките и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете доза

- Ако са минали по-малко от 3 часа след обичайното време за прием на дозата, вземете веднага пропуснатата доза. Вземете следващата доза по обичайното време.
- Ако са минали повече от 3 часа след обичайното време за прием на дозата, пропуснете забравената доза. Вземете следващата доза по обичайното време.
- Не вземайте двойна доза Calquence, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приложението на Calquence и се свържете незабавно с лекар или отидете до най-близкото спешно отделение, ако получите някои от следните симптоми:

Много чести сериозни нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- кървене. Симптомите може да бъдат черни изпражнения или кръв в изпражненията, розова или кафява урина, кървене от носа, образуване на синини, неочаквано кървене, повръщане или кашляне на кръв, замайване, слабост, обърканост.
- инфекции. Признаците може да включват повишена температура, студени тръпки, усещане за слабост или обърканост, кашлица, недостиг на въздух [пневмония, **много честа нежелана**

реакция (може да засегне повече от 1 на 10 души) или инфекции, причинени от аспергилус, **нечеста нежелана реакция** (може да засегне до 1 на 100 души)].

Чести сериозни нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ускорена сърдечна дейност, прескачане на ударите на сърцето, слаб или неритмичен пулс, замайване, примаяване, дискомфорт в гърдите или недостиг на въздух (признаци на проблеми със сърдечния ритъм, известни като предсърдно мъждене или предсърдно трептене).
- повишена температура, студени тръпки, гадене, повръщане, обърканост, недостиг на въздух, гърчове, неритмична сърдечна дейност, тъмна или мътна урина, необичайна умора или мускулна или ставна болка. Това може да бъдат симптоми на синдром на туморен разпад – заболяване, предизвикано от бързо разпадане на раковите клетки.

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- мускулна или ставна болка
- главоболие
- обрив
- усещане за умора, слабост или липса на енергия
- гадене, повръщане, стомашна болка, запек (нечести изхождания или твърди изпражнения), диария (чести изхождания или редки изпражнения)
- намален брой червени кръвни клетки, намален брой неутрофили (вид бели кръвни клетки) или намален брой клетки, които помагат за съсирване на кръвта (тромбоцити)
- високо кръвно налягане
- замайване
- главоболие, напрежение в областта на очите, носа или бузите (синусит)
- болки в гърлото и хрема (назофарингит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища (болка или парене при уриниране)
- по време на лечение с Calquence може да възникнат нови видове рак, включително рак на кожата (вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Calquence“)
- херпес

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза) при кръвни изследвания (когато се използва в комбинация с определени лекарства)
- бронхит
- повишена температура, студени тръпки, слабост, обърканост, повръщане и пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) – това може да бъдат признаци на повторно активизиране на хепатит В (чернодробна инфекция).
- възпаление на белите дробове (пневмонит)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- загуба на памет, затруднена мисловна дейност, затруднено ходене или загуба на зрение – това може да бъдат признаци на сериозна мозъчна инфекция (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия)
- лимфоцитоза (по-висок от нормалното брой лимфоцити, вид бели кръвни клетки, в кръвта).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Calquence

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерното фолио и картонената опаковка съответно след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Calquence

Активното вещество е акалабрутиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg акалабрутиниб (като акалабрутиниб малеат).

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), нискозаместена хидроксипропил целулоза (E463) и натриев стеарил фумарат (вижте точка 2 “Calquence съдържа натрий”).
- Таблетна обвивка: хипромелоза (E464), коповидон, титанов диоксид (E171), макрогол, средновежбни триглицериди, жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Calquence и какво съдържа опаковката

Calquence е оранжева таблетка, 7,5 x 13 mm, овална, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение „ACA 100“ от едната страна и без означение от другата страна.

Calquence се доставя в алуминиеви блистери, съдържащи 8 или 10 филмирани таблетки. На всеки блистер има символи слънце/луна, които да Ви помогнат да вземете дозата си в точното време — слънцето за сутрешната доза и луната за вечерната доза. И блистерите със слънце, и блистерите с луна съдържат едно и също лекарство. Всяка картонена опаковка съдържа или по 56 или по 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Slovenija

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>