

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Calquence 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg akalabrutinibo (*acalabrutinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

1 dydžio (20 mm) kietoji kapsulė su geltonu korpusu ir mėlynu dangteliu, juodais dažais pažymėta „ACA 100 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Calquence vienas (monoterapija) arba derinant su obinutuzumabu skirtas suaugusių pacientų anksčiau negydytos lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui.

Calquence skirtas suaugusių pacientų lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) monoterapijai, jei prieš tai taikytas bent vienas gydymas.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra po 100 mg akalabrutinibo 2 kartus per parą (atitinka 200 mg suminę paros dozę). Rekomenduojamą obinutuzumabo dozavimą žr. jo preparato charakteristikų santraukoje.

Vartojimo intervalas yra maždaug 12 val.

Calquence vartojamas tol, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Dozės koregavimas

Nepageidaujamos reakcijos

Rekomenduojamas Calquence dozės koregavimas dėl ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų *

Nepageidaujama reakcija	Kelintą kartą pasireiškė	Dozės koregavimas (pradinė dozė – 100 mg maždaug kas 12 val.)
3 laipsnio trombocitopenija su kraujavimu, 4 laipsnio trombocitopenija arba 4 laipsnio neutropenija, trunkanti ilgiau kaip 7 dienas 3 ar didesnio laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Pirmą ar antrą	Laikinau nutraukti Calquence vartojimą. Toksiniam poveikiui palengvėjus iki 1 laipsnio arba pradinio, galima vėl skirti Calquence (po 100 mg maždaug kas 12 val.).
	Trečią	Laikinau nutraukti Calquence vartojimą. Toksiniam poveikiui palengvėjus iki 1 laipsnio arba pradinio, galima vėl skirti Calquence, bet rečiau (100 mg 1 kartą per parą).
	Ketvirtą	Visam laikui nutraukti Calquence vartojimą.

* Nepageidaujamų reakcijų laipsnis nurodomas remiantis Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) 4.03 versija.

Sąveika

Calquence vartojimo kartu su CYP3A inhibitoriais ar induktoriais ir skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje (žr. 4.5 skyrių).

2 lentelė. CYP3A inhibitorių ar induktorių ir skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų vartojimas

	Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Rekomenduojamas Calquence vartojimas
CYP3A inhibitoriai	Stipriai slopinantys CYP3A	Vengti vartojimo kartu. Jeigu šie inhibitoriai bus vartojami trumpai (pvz., vaistiniai preparatai nuo infekcijos iki 7 dienų), reikia laikinau nutraukti gydymą Calquence.
	Vidutiniškai slopinantys CYP3A	Dozės koreguoti nereikia. Jeigu pacientas vartoja vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų.
	Silpnai slopinantys CYP3A	Dozės koreguoti nereikia.
CYP3A induktoriai	Stipriai indukuojantys CYP3A	Vengti vartojimo kartu.
Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai	Protonų siurblio inhibitoriai	Vengti vartojimo kartu.
	H ₂ receptorių antagonistai	Calquence vartojamas 2 val. prieš H ₂ receptorių antagonistą arba 10 val. po jo.
	Antacidiniai vaistiniai preparatai	Intervalas tarp šių vaistinių preparatų vartojimo turi būti bent 2 val.

Praleista dozė

Jeigu po praleistos Calquence dozės praėjo daugiau kaip 3 val., reikia nurodyti pacientui išgerti kitą dozę įprastu laiku. Negalima gerti dvigubos Calquence dozės norint kompensuoti praleistąją.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių klinikinių tyrimų neatlikta. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, įtraukta į Calquence klinikinius tyrimus. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai (kreatinino klirensas > 30 ml/min.), dozės koreguoti nereikia. Būtina palaikyti pakankamą vandens kiekį organizme ir periodiškai tirti kreatinino koncentraciją serume. Pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), Calquence skiriama tik jei nauda viršija riziką (be to, juos būtina atidžiai stebėti dėl galimų toksinio poveikio požymių). Pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi arba kuriems atliekamos dializės, duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai (*Child-Pugh* A klasė, *Child-Pugh* B klasė arba bendrojo bilirubino koncentracija 1,5-3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą [VNR] esant bet kokiam AST aktyvumui), dozės koreguoti nerekomenduojama. Vis dėlto pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, reikia atidžiai stebėti dėl galimo toksinio poveikio požymių. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai (*Child-Pugh* C klasė arba bendrojo bilirubino koncentracija > 3 kartus didesnė už VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), Calquence vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sunkios širdies ligos

Pacientų, sergančių sunkiomis kardiovaskulinėmis ligomis, į Calquence klinikinius tyrimus neįtraukta.

Vaikų populiacija

Calquence saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Calquence yra skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu kasdien maždaug tokiu pačiu laiku, su maistu arba be jo (žr. 4.5 skyrių). Kapsulių negalima kramtyti, tirpinti arba atidaryti, nes dėl to gali pakisti veikliosios medžiagos absorbcija į organizmą.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, gydytiems vien Calquence arba kartu su obinutuzumabu, nustatyta didžiojo kraujavimo centrinėje nervų sistemoje ir virškinimo trakte atveju, kai kurių buvo pasibaigusių mirtimi. Tokių atveju buvo tiek esant trombocitopenijai, tiek jos nesant. Apskritai kraujavimo reiškiniai buvo lengvesni, tarp jų buvo kraujosruvos ir petechijos (žr. 4.8 skyrių).

Kraujavimo reiškinių mechanizmas nėra pilnai aiškus.

Antitromboziniais preparatais gydomiems pacientams kraujavimo rizika gali būti didesnė. Jeigu dėl medicininių priežasčių kartu būtina vartoti antitrombozinių preparatų, būtinos atsargumo priemonės, taip pat reikia apsvarstyti galimybę papildomai stebėti, ar nėra kraujavimo požymių. Kartu su Calquence negalima vartoti varfarino ir kitų vitamino K antagonistų.

Reikia įvertinti laikino Calquence nevirtojimo bent 3 dienas prieš operaciją ir 3 bent dienas po jos naudos ir rizikos santykį.

Infekcijos

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, gydytiems vien Calquence arba derinyje su obinutuzumabu, nustatyta sunkių infekcijų (bakterinių, virusinių, grybelinių), tarp kurių buvo pasibaigusių mirtimi. Dauguma šių infekcijų pasireiškė nesant 3 ar 4 laipsnio neutropenijos, o su neutropenija susijusių infekcijų nustatyta 1,9 % visų pacientų. Be to, buvo atvejų, kai pasireiškė hepatito B viruso (HBV) ar juostinės pūslelinės viruso (HZV) reaktyvacija, aspergiliozė ar progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) (žr. 4.8 skyrių).

Viruso reaktyvacija

Gauta pranešimų apie hepatito B reaktyvacijos atvejus Calquence vartojusiems pacientams. Prieš skiriant Calquence, reikia iširti pacientą dėl virusinio hepatito B (HBV). Jeigu hepatito B serologiniai duomenys teigiami, tai prieš pradėdant gydymą būtina kepenų ligų specialisto konsultacija, o pacientą reikia stebėti ir gydyti laikantis vietinių hepatito B reaktyvacijos išvengimo priemonių.

Gauta pranešimų, kad Calquence vartojusiems pacientams, kuriems prieš tai arba kartu taikytas gydymas imunosupresantais, nustatyta progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų, tarp kurių buvo pasibaigusių mirtimi. Pasireiškus ar pasunkėjus neurologiniams, pažintinės veiklos arba elgesio sutrikimų simptomams, atlikdamas diferencinę diagnostiką gydytojas turi įvertinti PDL galimybę. Įtarus PDL, reikia atlikti atitinkamus diagnostinius tyrimus ir laikinai (kol bus atmesta PDL diagnozė) nutraukti Calquence vartojimą. Kilus abejonių, būtina įvertinti poreikį nusiųsti pacientą neurologo konsultacijai bei atlikti atitinkamas PDL diagnostikos procedūras, įskaitant MRT skenavimą (pageidautina su kontrastine medžiaga), smegenų skysčio tyrimą dėl *John Cunningham* (JC) viruso DNR ir kartoti neurologinius tyrimus.

Jeigu yra padidėjusi oportunistinių infekcijų rizika, reikia įvertinti standartinių profilaktikos priemonių poreikį. Būtina stebėti, ar nėra infekcijos požymių ar simptomų ir esant reikalui atitinkamai gydyti.

Citopenijos

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, gydytiems vien Calquence arba kartu su obinutuzumabu, nustatyta 3 ir 4 laipsnio citopenijų, įskaitant neutropeniją, anemiją ir trombocitopeniją. Esant mediciniam poreikiui, būtina iširti visų kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Nauji pirminiai piktybiniai navikai

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, gydytiems vien Calquence arba derinyje su obinutuzumabu, nustatyta susirgimo dar vienu piktybiniu naviku, įskaitant odos ir kitokius, atvejų. Dažnai diagnozuotas odos vėžys. Reikia stebėti, ar pacientas nesusirgo odos vėžiu, ir patarti jam saugotis saulės (žr. 4.8 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, gydytiems vien Calquence arba derinyje su obinutuzumabu, nustatyta prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo atvejų. Būtina stebėti, ar nėra prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo simptomų (pvz., palpitacijos, svaigulio, sinkopės, krūtinės skausmo, dusulio) ir esant mediciniam poreikiui užrašyti EKG (žr. 4.5 ir 4.2 skyrius). Jeigu Calquence vartojančiam pacientui pasireikštų prieširdžių virpėjimas, reikia išsamiai įvertinti tromboembolijos riziką. Jeigu ji didelė, būtina skirti kruopščiai kontroliuojamą gydymą antikoagulantais ir įvertinti galimybę gydyti kitais negu Calquence vaistinėmis preparatais.

Kiti vaistiniai preparatai

Kartu vartojant stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ir Calquence, gali padidėti akalabrutinibo ekspozicija ir jo toksinio poveikio rizika. Priešingai, kartu vartojant CYP3A induktorių gali sumažėti akalabrutinibo ekspozicija ir kilti neveiksmingumo rizika. Vartojimo kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais būtina vengti. Jeigu šie inhibitoriai bus vartojami trumpai (pvz., vaistiniai preparatai nuo infekcijos iki 7 dienų), reikia laikinai nutraukti gydymą Calquence. Vidutinio poveikio CYP3A inhibitorių vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Vartojimo kartu su stipraus poveikio CYP3A induktoriais būtina vengti dėl neveiksmingumo rizikos.

Calquence sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daugiausia akalabrutinibo ir jo aktyvaus metabolito metabolizuoja citochromo P450 fermentas 3A4 (CYP3A4). Be to, abi šios medžiagos yra P-gp ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) substratai.

Veikliosios medžiagos, kurios gali padidinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A/P-gp inhibitoriai

Kartu vartotas vaistinis preparatas, kuris stipriai slopina CYP3A/P-gp (200 mg itrakonazolo 1 kartą per parą 5 dienas), sukėlė akalabrutinibo C_{max} ir AUC padidėjimą sveikiems asmenims (N = 17) atitinkamai 3,9 ir 5,0 karto.

Vartojimo kartu su stipraus poveikio CYP3A/P-gp inhibitoriais būtina vengti. Jeigu gydymas vaistiniu preparatu, kuris stipriai slopina CYP3A/P-gp (pvz., ketokonazolu, konivaptanu, klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, ritonaviru, telapreviru, pozakonazolu, vorikonazolu) bus trumpalaikis, reikia laikinai nutraukti Calquence vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Sveikiems žmonėms kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių (vieną 400 mg flukonazolo dozę arba 5 dienas po 200 mg izavukonazolo), akalabrutinibo C_{max} ir AUC buvo 1,4-2 kartus didesnis, o jo aktyvaus metabolito ACP-5862 C_{max} ir AUC 0,65-0,88 karto mažesnis negu akalabrutinibą vartojant atskirai. Kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, dozės koreguoti nereikia, bet reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurios gali sumažinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A induktoriai

Kartu vartotas vaistinis preparatas, stipriai indukuojantis CYP3A (600 mg rifampicino 1 kartą per parą 9 dienas), sumažino akalabrutinibo C_{max} ir AUC sveikiems asmenims (N = 24) atitinkamai 68 % ir 77 %.

Vartojimo kartu su stipraus poveikio CYP3A induktoriais (pvz., fenitoinu, rifampicinu, karbamazepinu) būtina vengti. Be to, reikia vengti kartu vartoti jonažolės preparatų, kurie gali neprognozuojamai sumažinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Didėjant skrandžio pH, mažėja akalabrutinibo tirpumas. Kartu vartojant antacidinį vaistinį preparatą (1 g kalcio karbonato), akalabrutinibo AUC sveikiems asmenims sumažėjo 53 %. Kartu vartojant protonų siurblio inhibitoriaus (40 mg omeprazolo 5 dienas), akalabrutinibo AUC sumažėjo 43 %.

Jeigu būtina mažinti skrandžio rūgštingumą, reikia rinktis antacidinį vaistinį preparatą (pvz., kalcio karbonatą) arba H₂ receptorių blokatorių (pvz., ranitidiną ar famotidiną). Intervalas tarp alkalabrutinibo ir antacidinių vaistinių preparatų vartojimo turi būti bent 2 val. (žr. 4.2 skyrių). Kartu vartojant H₂ receptorių blokatorių, Calquence reikia gerti 2 val. prieš jį (arba 10 val. po jo). Protonų siurblio inhibitorių veikimo trukmė yra ilga, tarpas tarp jų ir Calquence vartojimo gali nepadėti išvengti sąveikos, todėl šių vaistinių preparatų vartojimo vienu metu būtina vengti (žr. 4.2 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentracijos plazmoje gali pakisti vartojant Calquence

CYP3A substratai

Tyrimų *in vitro* duomenys neleidžia atmesti galimybės, kad alkalabrutinibas slopina žarnų CYP3A4 ir gali padidinti CYP3A4 substratų, jautrių nuo CYP3A priklausomam metabolizmui žarnose, ekspoziciją. Alkalabrutinibą vartojant kartu su geriamaisiais CYP3A4 substratais, turinčiais siaurą terapinę platumą (pvz., ciklosporinu, ergotaminu, pimozidu), būtinos atsargumo priemonės.

Akalabrutinibo poveikis CYP1A2 substratams

Tyrimų *in vitro* duomenimis, alkalabrutinibas indukuoja CYP1A2. Kartu vartojant alkalabrutinibą, gali sumažėti CYP1A2 substratų (pvz., teofilino ar kofeino) ekspozicija.

Akalabrutinibo ir jo aktyvaus metabolito ACP-5862 poveikis vaistinių preparatų pernašos sistemoms

Akalabrutinibas gali padidinti kartu vartojamų *BCRP* substratų (pvz., metotreksato) ekspoziciją dėl žarnų *BCRP* slopinimo (žr. 5.2 skyrių). Siekiant sumažinti sąveikos virškinimo trakte galimybę, geriamuosius siauros terapinės platumos *BCRP* substratus (pvz., metotreksatą) reikia vartoti bent 6 val. prieš alkalabrutinibą arba bent 6 val. po jo.

ACP-5862 gali padidinti kartu vartojamų *MATE1* substratų (pvz., metformino) ekspoziciją dėl *MATE1* slopinimo (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, kartu vartojančius vaistinių preparatų, kurių ekspozicija priklauso nuo *MATE1* (pvz., metforminą), reikia stebėti dėl galimų pakitusio toleravimo požymių (Calquence gali sukelti kartu vartojamo vaistinio preparato ekspozicijos padidėjimą).

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia patarti nepastoti, kol vartoja Calquence.

Nėštumas

Akalabrutinibo vartojimo nėštumo laikotarpiu duomenų nėra arba nepakanka. Gyvūnų tyrimų duomenys rodo galimą riziką vaisiui vartojant alkalabrutinibą nėštumo laikotarpiu. Duodant šio vaistinio preparato vaikingumo laikotarpiu, žiurkėms nustatyta distocija (sunkus ar ilgesnės trukmės atsivedimas), o triušiams sulėtėjo vaisių augimas (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Calquence vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti alkalabrutinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar alkalabrutinibas išsiskiria į motinos pieną. Alkalabrutinibo poveikio žindomam kūdikiui ir pieno gamybai duomenų nėra. Laktacijos metu alkalabrutinibo ir jo aktyvaus metabolito rasta žiurkių piene. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Motinoms reikia patarti nežindyti vartojant Calquence ir 2 dienas po paskutinės šio vaistinio preparato dozės suvartojimo.

Vaisingumas

Calquence poveikio žmogaus vaisingumui duomenų nėra. Iki klinikinis tyrimas neparodė kenksmingo akalabrutinibo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumo rodikliams (žr. 5.3 skyrių).

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Calquence gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto nustatyta nuovargio ir svaigulio, pasireiškusių vartojant akalabrutinibą, atvejų. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus šių simptomų nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol jie praeis.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

1040 pacientų, vartojusių vien Calquence, dažniausios ($\geq 20\%$) bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo infekcija (66,7%), galvos skausmas (37,8%), viduriavimas (36,7%), kraujosruvos (34,1%), kaulų ir raumenų skausmas (33,1%), pykinimas (21,7%), nuovargis (21,3%), kosulys (21%) ir išbėrimas (20,3%). Dažniausios ($\geq 5\%$) 3 ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo infekcija (17,6%), leukopenija (14,3%), neutropenija (14,2%) ir anemija (7,8%).

223 pacientams, vartojusiems Calquence kaip sudėtinio gydymo komponentą, dažniausios ($\geq 20\%$) bet kokio laipsnio NRV buvo infekcija (74%), kaulų ir raumenų skausmas (44,8%), viduriavimas (43,9%), galvos skausmas (43%), leukopenija (31,8%), neutropenija (31,8%), kosulys (30,5%), nuovargis (30,5%), artralgija (26,9%), pykinimas (26,9%), svaigulys (23,8%) ir vidurių užkietėjimas (20,2%). Dažniausios ($\geq 5\%$) 3 ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo leukopenija (30%), neutropenija (30%), infekcija (21,5%), trombocitopenija (9%) ir anemija (5,8%).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems Calquence hematologiniams piktybiniais navikams gydyti, nustatyta toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV). Calquence vartojimo trukmės mediana bendrais duomenimis buvo 26,2 mėn.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio eile. Be to, kiekvienos NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo eile.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą * hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, vartojusiems vien akalabrutinibą (n = 1040)

MedDRA OSK	MedDRA terminas	Bendras (visų CTCAE laipsnių) dažnis	CTCAE ≥ 3 laipsnio dažnis [†]
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (22%)	0,8%
	Sinusitas	Labai dažnas (10,7%)	0,3%
	Pneumonija	Dažnas (8,7%)	5,1%
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas (8,5%)	1,5%

	Nazofaringitas	Dažnas (7,4 %)	0 %
	Bronchitas	Dažnas (7,6 %)	0,3 %
	Pūslelinės viruso infekcijos †	Dažnas (5,9 %)	0,7 %
	<i>Aspergillus</i> infekcijos †	Nedažnas (0,5 %)	0,4 %
	Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas (0,1 %)	0,1 %
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	Nauji pirminiai piktybiniai navikai (NPPN) †	Labai dažnas (12,2 %)	4,1 %
	Nemelanominis odos piktybinis navikas †	Dažnas (6,6 %)	0,5 %
	NPPN, išskyrus nemelanominį odos †	Dažnas (6,5 %)	3,8 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija †	Labai dažnas (15,7 %)	14,2 %
	Anemija †	Labai dažnas (13,8 %)	7,8 %
	Trombocitopenija †	Dažnas (8,9 %)	4,8 %
	Limfocitozė	Nedažnas (0,3 %)	0,2 %
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Naviko irimo sindromas ±	Nedažnas (0,5 %)	0,4 %
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (37,8 %)	1,1 %
	Svaigulys	Labai dažnas (13,4 %)	0,2 %
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas ar plazdėjimas †	Dažnas (4,4 %)	1,3 %
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruvos †	Labai dažnas (34,1 %)	0 %
	Sumušimai	Labai dažnas (21,7 %)	0 %
	Petechijos	Labai dažnas (10,7 %)	0 %
	Ekchimozės	Dažnas (6,3 %)	0 %
	Hemoragija / hematoma †	Labai dažnas (12,6 %)	1,8 %
	Kraujavimas virškinimo trakte	Dažnas (2,3 %)	0,6 %
	Intrakranijinis kraujavimas	Dažnas (1 %)	0,5 %
	Epistaksė	Dažnas (7 %)	0,3 %
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas (36,7 %)	2,6 %
	Pykinimas	Labai dažnas (21,7 %)	1,2 %
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (14,5 %)	0,1 %
	Vėmimas	Labai dažnas (13,3 %)	0,9 %
	Pilvo skausmas †	Labai dažnas (12,5 %)	1 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas †	Labai dažnas (20,3 %)	0,6 %
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų ir kaulų skausmas †	Labai dažnas (33,1 %)	1,5 %
	Artralgija	Labai dažnas (19,1 %)	0,7 %

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (21,3 %)	1,7 %
	Astenija	Dažnas (5,3 %)	0,8 %
Tyrimai[¶] (tyrimais nustatyti pokyčiai)	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija [§]	Labai dažnas (42,6 %)	10,1 %
	Sumažėjęs absoliutus neutrofilų kiekis [§]	Labai dažnas (41,8 %)	20,7 %
	Sumažėjęs trombocitų kiekis [§]	Labai dažnas (31,1 %)	6,9 %

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 4.03 versija.

[†] Įskaitant dauginius NRV terminus.

[±] ASCEND tyrimo metu vienam akalabrutinibo grupės pacientui nustatytas vaisto sukulto naviko irimo sindromo atvejis.

[§] Nurodytas laboratorinių pokyčių (o ne praneštų nepageidaujamų reiškinų) dažnis.

[¶] Pateikiama pagal *CTCAE* laipsnius.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą * hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, vartojusiems akalabrutinibą kaip sudėtinio gydymo komponentą (n = 223)

MedDRA OSK	MedDRA terminas	Bendras (visų <i>CTCAE</i> laipsnių) dažnis	<i>CTCAE</i> ≥ 3 laipsnio dažnis [†]
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (31,4 %)	1,8 %
	Sinusitas	Labai dažnas (15,2 %)	0,4 %
	Nazofaringitas	Labai dažnas (13,5 %)	0,4 %
	Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas (13 %)	0,9 %
	Pneumonija	Labai dažnas (10,8 %)	5,4 %
	Bronchitas	Dažnas (9,9 %)	0 %
	Pūslelinės viruso infekcijos [†]	Dažnas (6,7 %)	1,3 %
	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	Nedažnas (0,4 %)	0,4 %
	Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas (0,9 %)	0,1 %
	<i>Aspergillus</i> infekcijos [†]	Labai retai (0 %)	0 %
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	Nauji pirminiai piktybiniai navikai (NPPN) [†]	Labai dažnas (13 %)	4,0 %
	Nemelanominis odos piktybinis navikas [†]	Dažnas (7,6 %)	0,4 %
	NPPN, išskyrus nemelanominį odos [†]	Dažnas (6,3 %)	3,6 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija [†]	Labai dažnas (31,8 %)	30 %
	Trombocitopenija [†]	Labai dažnas (13,9 %)	9 %
	Anemija [†]	Labai dažnas (11,7 %)	5,8 %
	Limfocitozė	Nedažnas (0,4 %)	0,4 %
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Naviko irimo sindromas [±]	Nedažnas (1,8 %)	1,3 %

Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (43 %)	0,9 %
	Svaigulys	Labai dažnas (23,8 %)	0 %
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas ar plazdėjimas †	Dažnas (3,1 %)	0,9 %
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruvos †	Labai dažnas (38,6 %)	0 %
	Sumušimai	Labai dažnas (27,4 %)	0 %
	Petechijos	Labai dažnas (11,2 %)	0 %
	Ekchimozės	Dažnas (3,1 %)	0 %
	Hemoragija / hematoma †	Labai dažnas (17,5 %)	1,3 %
	Kraujavimas virškinimo trakte	Dažnas (3,6 %)	0,9 %
	Intrakranijinis kraujavimas	Nedažnas (0,9 %)	0 %
	Epistaksė	Dažnas (8,5 %)	0 %
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas (43,9 %)	4,5 %
	Pykinimas	Labai dažnas (26,9 %)	0 %
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (20,2 %)	0 %
	Vėmimas	Labai dažnas (19,3 %)	0,9 %
	Pilvo skausmas †	Labai dažnas (14,8 %)	1,3 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas †	Labai dažnas (30,9 %)	1,8 %
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų ir kaulų skausmas †	Labai dažnas (44,8 %)	2,2 %
	Artralgija	Labai dažnas (26,9 %)	1,3 %
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (30,5 %)	1,8 %
	Astenija	Dažnas (7,6 %)	0,4 %
Tyrimai¶ (pokyčiai, nustatyti tyrimais)	Sumažėjęs absoliutus neutrofilų kiekis §	Labai dažnas (57,4 %)	35 %
	Sumažėjęs trombocitų kiekis §	Labai dažnas (46,2 %)	10,8 %
	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija §	Labai dažnas (43,9 %)	9 %

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 4.03 versija.

† Įskaitant dauginius NRV terminus.

‡ ASCEND tyrimo metu vienam akalabrutinibo grupės pacientui nustatytas vaisto sukulto naviko irimo sindromo atvejis.

§ Nurodytas laboratorinių pokyčių (o ne praneštų nepageidaujamų reiškinių) dažnis.

¶ Pateikiama pagal *CTCAE* laipsnius.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų atvejai

Iš 1040 pacientų, kuriems taikyta Calquence monoterapija, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 9,3 %. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo pneumonija, trombocitopenija ir

viduriavimas. Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta 4,2 % pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo hepatito B reaktyvacija, sepsis ir viduriavimas.

Iš 223 pacientų, vartojusių Calquence derinį su kitu vaistiniu preparatu, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 10,8 %. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo pneumonija, trombocitopenija ir viduriavimas. Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta 6,7 % pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo neutropenija, viduriavimas ir vėmimas.

Senyvi pacientai

Iš 1040 pacientų, įtrauktų į Calquence monoterapijos tyrimus, 41 % buvo nuo > 65 iki < 75 metų amžiaus, o 22 % – 75 metų ir vyresni. Palyginus 65 metų ir vyresnius pacientus su jaunesniais, kliniškai reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

Iš 223 pacientų, įtrauktų į Calquence derinio su obinutuzumabu tyrimus, 47 % buvo vyresni kaip 65 ir jaunesni kaip 75 metų, o 26 % – 75 metų ir vyresni. Palyginus 65 metų ir vyresnius pacientus su jaunesniais, kliniškai reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9. Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus akalabrutinibo nėra, perdozavimo simptomų nenustatyta. Reikia atidžiai stebėti perdozavusį pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EL02.

Veikimo mechanizmas

Akalabrutinibas yra selektyvus Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitorius. BTK yra B ląstelių antigenų receptorių (angl. *B-cell antigen receptor*, BCR) ir citokinų receptorių signalinė molekulė. BTK signalai skatina B ląstelių išgyvenimą ir proliferaciją, jų taip pat reikia ląstelių adhezijai, makromolekulių judėjimui (angl. *trafficking*) ir chemotaksiui.

Akalabrutinibas ir jo aktyvus metabolitas ACP-5862, sudarę kovalentinę jungtį su BTK aktyviojo centro cisteino liekana, negrįžtamai nuslopina BTK. Jų sąveika su kitais negu pagrindinis taikiniai yra minimali.

Farmakodinaminis poveikis

B ląstelių piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, vartojusiems po 100 mg akalabrutinibo 2 kartus per parą, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai BTK užimtumo periferiniame kraujyje mediana ≥ 95 % išlikdavo 12 val., todėl BTK slopinimas išlikdavo visą rekomenduojamą intervalą tarp dozių vartojimo.

Širdies elektrofiziologija

Akalabrutinibo poveikis 46 sveikų vyrų ir moterų QTc intervalui įvertintas atlikus atsitiktinių imčių dvigubai koduotą išsamų QT tyrimą su placebo ir teigiama kontrole. Didesnė už terapinę (4 kartus viršijanti didžiausią rekomenduojamą) Calquence dozė nesukėlė kliniškai reikšmingo QT/QTc intervalo pailgėjimo (pvz., jis buvo ≤ 10 msek.).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Anksčiau negydyta LLL sergantys pacientai

Calquence saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems LLL sergantiems pacientams vertintas randomizuoto, daugelyje centrų atlikto atviro 3 fazės tyrimo ELEVATE-TN metu. 535 jame dalyvavę pacientai vartojo Calquence ir obinutuzumabą, vien Calquence arba obinutuzumabą ir chlorambucilą. Į ELEVATE-TN buvo įtraukti pacientai nuo 65 metų ir gretutinėmis ligomis sirgę 18-65 metų pacientai. 27,9 % pacientų kreatinino klirensas buvo < 60 ml/min., 16,1 % jaunesnių kaip 65 metų pacientų CIRS-G rodiklio mediana buvo 8. Tirtiems pacientams buvo leidžiama vartoti antitrombozinių vaistinių preparatų, bet neįtraukta tokių, kuriems reikėjo slopinti krešėjimą varfarinu arba kitu vitamino K antagonistu.

Pacientai buvo randomizuoti (atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti) į 3 grupes santykiu 1:1:1 vartoti:

- Calquence + obinutuzumabo (Calquence+G) grupės pacientai vartojo po 100 mg Calquence 2 kartus per parą nuo pirmojo ciklo pirmos dienos, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Obinutuzumabas vartotas nuo antrojo ciklo pirmos dienos ne daugiau kaip 6 gydymo ciklus: antrojo ciklo metu po 1000 mg per pirmas 2 dienas (100 mg pirmą ir 900 mg – antrą), 8-ą bei 15-ą dienomis, o nuo trečiojo iki septintojo ciklo – po 1000 mg pirmą dieną. Visi gydymo ciklai truko po 28 dienas.
- Calquence monoterapijos grupės pacientai vartojo po 100 mg Calquence 2 kartus per parą, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
- Obinutuzumabo + chlorambucilo (GClb) grupės pacientai vartojo obinutuzumabą ir chlorambucilą ne daugiau kaip 6 gydymo ciklus. Obinutuzumabas pirmojo ciklo metu vartotas po 1000 mg per pirmas 2 dienas (100 mg pirmą ir 900 mg – antrą), 8-ą bei 15-ą dienomis, o nuo antrojo iki šeštojo ciklo – po 1000 mg pirmą dieną. Be to, vartota 0,5 mg/kg chlorambucilo 1-ą ir 15-ą dienomis nuo pirmojo iki šeštojo ciklo. Visi gydymo ciklai truko po 28 dienas.

Pacientai buvo stratifikuoti pagal 17p delecijos mutacijos buvimą (buvo ar nebuvo), būklę pagal ECOG (0-1 plg. su 2) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika ir Vakarų Europa plg. su kitais). Patvirtinus ligos progresavimą, 45 pacientai, randomizuoti į GClb grupę, buvo perkelti į Calquence monoterapijos grupę. 5 lentelėje apibendrintos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės.

5 lentelė. Pradinės į ELEVATE-TN tyrimą įtrauktų pacientų, sirgusių anksčiau negydyta LLL, savybės

Savybė	Calquence ir obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas ir chlorambucilas N = 177
Amžius metais: mediana (diapazonas)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Vyrai (%)	62	62	59,9
Europidai (%)	91,6	95	93,2
ECOG būklė 0-1 (%)	94,4	92,2	94,4
Laiko po diagnozės nustatymo mediana (mėnesiai)	30,5	24,4	30,7
Didelė navikinė masė, limfmazgiai ≥ 5 cm (%)	25,7	38	31,1
Citogenetiniai duomenys/FISH kategorija (%)			
17p delecija	9,5	8,9	9
11q delecija	17,3	17,3	18,6

TP53 mutacija	11,7	10,6	11,9
<i>IGHV</i> be mutacijų	57,5	66,5	65,5
Sudėtinis kariotipas (≥ 3 anomalijos)	16,2	17,3	18,1
<i>Rai</i> stadija (%)			
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

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas neprogresuojant ligai (angl. *progression-free survival, PFS*) lyginant Calquence+G ir GClb grupes. Vertinimą atliko Nepriklausomas peržiūros komitetas (angl. *Independent Review Committee, IRC*) pagal Tarptautinės lėtinės limfocitinės leukemijos darbo grupės (angl. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWLL*) 2008 m. kriterijus, į kuriuos įtrauktas patikslinimas dėl su gydymu susijusios limfocitozės (Cheson 2012). Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 28,3 mėn., *IRC* nustatytas *PFS* parodė statistiškai reikšmingą ligos progresavimo ir mirties rizikos sumažėjimą 90 % anksčiau negydytiems LLL sergantiems Calquence+G grupės pacientams (palyginus su GClb grupe). Veiksmingumo duomenys pateikiami 6 lentelėje. *Kaplan-Meier PFS* kreivės pateikiamos 1 pav.

6 lentelė. ELEVATE-TN veiksmingumo LLL sergantiems pacientams duomenys (*IRC* vertinimas)

	Calquence ir obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas ir chlorambucilas N = 177
Išgyvenimas neprogresuojant ligai*			
Atvejų skaičius (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Mirčių skaičius (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NP	NP (34,2, NP)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % PI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P reikšmė	< 0,0001	< 0,0001	-
24 mėn. įvertis, % (95 % PI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Bendras išgyvenimas^a			
Mirčių skaičius (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Rizikos santykis (95 % PI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Geriausias bendras atsako dažnis[*] (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % PI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P reikšmė	< 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)

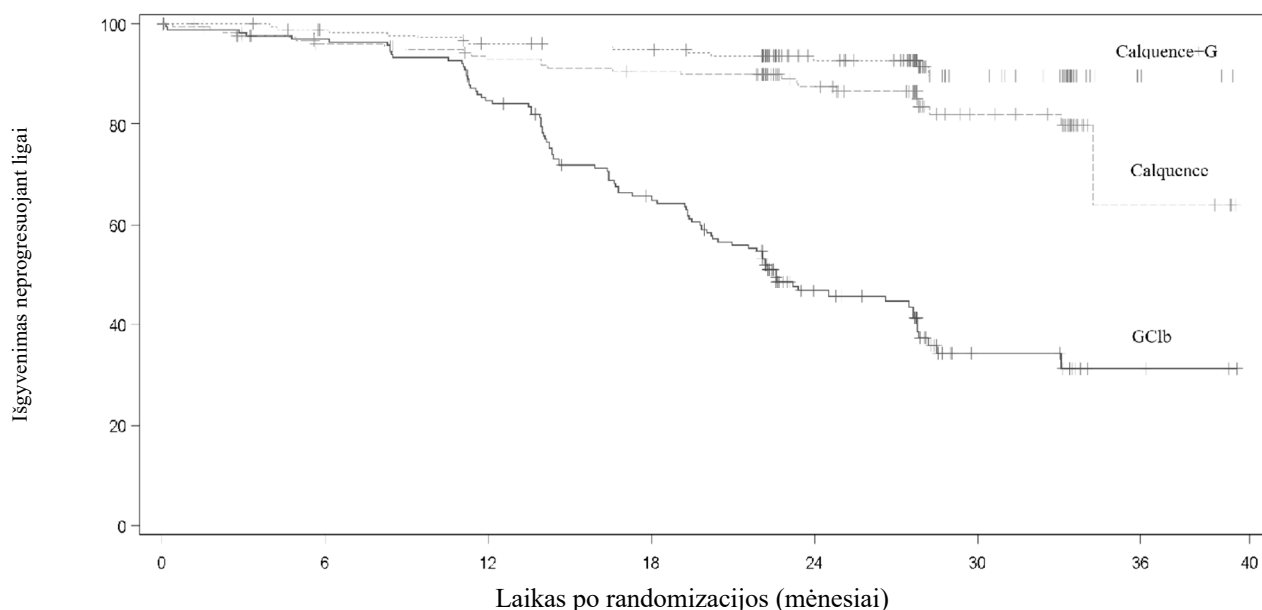
PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta, CR (angl. *complete response*) – pilnutinis atsakas, CRi (angl. *complete response with incomplete blood count recovery*) – pilnutinis atsakas kraujo kūnelių skaičiui sunormalėjus nepilnai, nPR (angl. *nodular partial response*) – mazginis dalinis atsakas, PR (angl. *partial response*) – dalinis atsakas

* Pagal *IRC* vertinimą

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu

^a Abejų grupių pacientai nepasiekė bendro išgyvenimo (angl. *overall survival, OS*) medianos.

1 pav. LLL sirgusių pacientų PFS Kaplan-Meier kreivės IRC vertinimu (ELEVATE-TN duomenimis) (ITT populiacija)



Pacientų su rizika skaičius														
Mėn.	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Pacientų, vartojusių Calquence kartu su obinutuzumabu ir be jo, PFS duomenys buvo nuoseklūs pogrupiuose, sudarytuose pagal rizikos ypatybes. Didelės rizikos LLL populiacijos (17p delecija, 11q delecija, TP53 mutacija arba nemutavęs *IGHV*) PFS HR vartojant Calquence kartu su obinutuzumabu ir be jo plg. su obinutuzumabo ir chlorambucilio deriniu, buvo atitinkamai 0,08 (95 % PI – nuo 0,04 iki 0,15) ir 0,13 (95 % PI – nuo 0,08 iki 0,21).

7 lentelė. PFS pogrupių analizė (ELEVATE-TN tyrimas)

	Calquence monoterapija			Calquence+G		
	N	Rizikos santykis	95 % PI	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Taip	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Ne	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53 mutacija						
Taip	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17P ir (arba) TP53 mutacija						
Taip						
Ne	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)

IGHV mutacija						
Mutavęs	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Nemutavęs	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Taip	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Ne	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Sudėtinis kariotipas						
Taip	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

LLL sirgę pacientai, kuriems anksčiau taikytas bent vienas gydymas

Calquence saugumas ir veiksmingumas recidyvavusia arba refrakterine LLL sergantiems pacientams vertintas randomizuoto, daugelyje centrų atlikto atviro 3 fazės tyrimo ASCEND metu. Jame dalyvavo 310 pacientų, kuriems anksčiau taikytas bent vienas gydymas, išskyrus BCL-2 inhibitorius ir B ląstelių receptorių inhibitorius. Pacientai vartojo vien Calquence arba idelalizibą su rituksimabu arba bendamustiną su rituksimabu (kaip parinko tyrėjas). Tirtiems pacientams buvo leidžiama vartoti antitrombozinių vaistinių preparatų, bet neįtraukta tokių, kuriems reikėjo slopinti krešėjimą varfarinu arba kitu vitamino K antagonistu.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti:

- Calquence 100 mg 2 kartus per parą, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis;
- arba
- Vieną iš tyrėjo parinktų derinių:
 - idelalizibą – po 150 mg 2 kartus per parą ir kartu rituksimabą į veną – 375 mg/m² pirmąją pirmo ciklo dieną, paskui po 500 mg/m² 4 dozes kas 2 savaites bei 3 dozes kas 4 savaites (iš viso 8 infuzijas);
 - bendamustiną – 70 mg/m² pirmąją ir antrąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną ir kartu rituksimabą – 375 mg/m² ar 500 mg/m² pirmąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną (ne daugiau kaip 6 ciklus).

Pacientai buvo stratifikuoti pagal 17p delecijos mutacijos buvimą (yra ar nėra), būklę pagal ECOG (0-1 plg. su 2) bei anksčiau taiktų gydymų skaičių (1-3 plg. su ≥ 4). Patvirtinus ligos progresavimą, 35 pacientams, kurie anksčiau buvo randomizuoti vartoti idelalizibą ir rituksimabą arba bendamustiną ir rituksimabą (tyrėjo pasirinkimu), šie vaistai buvo pakeisti į Calquence. 8 lentelėje apibendrintos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės.

8 lentelė. LLL sirgusių pacientų pradinės savybės ASCEND tyrimo metu

Savybė	Calquence monoterapija N=155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N=155
Amžiaus metais mediana (diapazonas)	68 (32-89)	67 (34-90)
Vyrai (%)	69,7	64,5
Europidai (%)	93,5	91,0
ECOG būklė (%)		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Laiko po diagnozės mediana (mėnesiai)	85,3	79,0

Savybė	Calquence monoterapija N=155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N=155
Daug navikinės masės, ≥ 5 cm limfmazgiai (%)	49,0	48,4
Anksčiau taikytų LLL gydymų skaičiaus mediana (diapazonas)	1 (1-8)	2 (1-10)
Anksčiau taikytų LLL gydymų skaičius (%)		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenetiniai duomenys / <i>FISH</i> kategorija (%)		
17p delecija	18,1	13,5
11q delecija	25,2	28,4
TP53 mutacija	25,2	21,9
Nemutavęs IGHV	76,1	80,6
Sudėtinis kariotipas (≥ 3 anomalijos)	32,3	29,7
<i>Rai</i> Stadija (%)		
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

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo *PFS*, kuri nustatė *IRC* pagal *IWLLL* 2008 m. kriterijus, į kuriuos įtrauktas patikslinimas dėl su gydymu susijusios limfocitozės (*Cheson* 2012). Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 16,1 mėn., *PFS* parodė 69 % (statistiškai reikšmingai) mažesnę mirties ir ligos progresavimo riziką vartojant Calquence. Veiksmingumo duomenys pateikiami 9 lentelėje. *PFS Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 2 pav.

9 lentelė. ASCEND tyrimo veiksmingumo LLL sergantiems pacientams duomenys (*IRC* vertinimas)

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
Išgyvenimas neprogresuojant ligai		
Atvejų skaičius (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
<i>PD</i> , n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Mirčių skaičius (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95 % PI) mėnesiais	NP	16,5 (14,0, 17,1)
<i>HR</i> [†] (95 % PI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P reikšmė	< 0,0001	
15 mėn. įvertis, % (95 % PI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Bendras išgyvenimas^a		
Mirčių skaičius (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Rizikos santykis (95 % PI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Geriausias bendras atsako dažnis[*] (<i>CR</i> + <i>CRi</i> + <i>nPR</i> + <i>PR</i>)^{**}		
<i>ORR</i> , n (%) (95 % PI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P reikšmė	0,2248	-
<i>CR</i> , n (%)	0	2 (1,3)

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Atsako trukmė (DoR)		
Mediana (95 % PI) mėnesiais	NR	13,6 (11,9, NP)

PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta, CR (angl. *complete response*) – pilnutinis atsakas, CRi (angl. *complete response with incomplete blood count recovery*) – pilnutinis atsakas kraujo kūnelių skaičiui pilnai nesunormalėjant, nPR (angl. *nodular partial response*) – mazginis dalinis atsakas, PR (angl. *partial response*) – dalinis atsakas, PD (angl. *progressive disease*) – ligos progresavimas

* IRC vertinimu

^a Abi grupės nepasiekė OS medianos. OS P < 0,6089.

** CRi ir nPR reikšmės buvo 0.

† Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

Nagrinėjant ilgalaikio stebėjimo duomenis, Calquence grupės pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 22,1 mėn., IR/BR – 21,9 mėn. Calquence grupės pacientai PFS medianos buvo nepasiekę, o IR/BR grupės pacientams ji buvo 16,8 mėn. Tyrėjų nustatyto PFS rizikos santykis Calquence grupės pacientams, palyginus su IR/BR, buvo 0,27 (95 % PI – nuo 0,18 iki 0,40) – tai atitinka mirties ir ligos progresavimo rizikos sumažėjimą vartojant Calquence 73 %. Tyrėjų nustatyti veiksmingumo duomenys pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. ASCEND tyrimo ilgalaikio veiksmingumo LLL sergantiems pacientams stebėjimo duomenys (tyrėjo vertinimas)

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
Išgyvenimas neprogresuojant ligai *		
Atvejų skaičius (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Mirčių skaičius (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Mediana (95 % PI) mėnesiais	NR	16,8 (14,1, 22,4)
HR [†] (95 % PI)	0,27 (0,18, 0,40)	
21 mėn. įvertis, % (95 % PI)	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
Bendras išgyvenimas ^a		
Mirčių skaičius (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Rizikos santykis (95 % PI) [†]	0,78 (0,44, 1,40)	-
Geriausias bendras atsako dažnis * (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%)	124 (80)	130 (83,9)
(95 % PI)	(73, 85,5)	(77,3, 88,8)
P reikšmė	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Atsako trukmė (DoR)		
Mediana (95 % PI) mėnesiais	NR	18 (11,9, 19,8)

PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta, CR (angl. *complete response*) – pilnutinis atsakas, CRi (angl. *complete response with incomplete blood count recovery*) – pilnutinis atsakas kraujo kūnelių skaičiui pilnai nesunormalėjant, nPR (angl. *nodular partial response*) – mazginis dalinis atsakas, PR (angl. *partial response*) – dalinis atsakas, PD (angl. *progressive disease*) – ligos progresavimas

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
--	------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

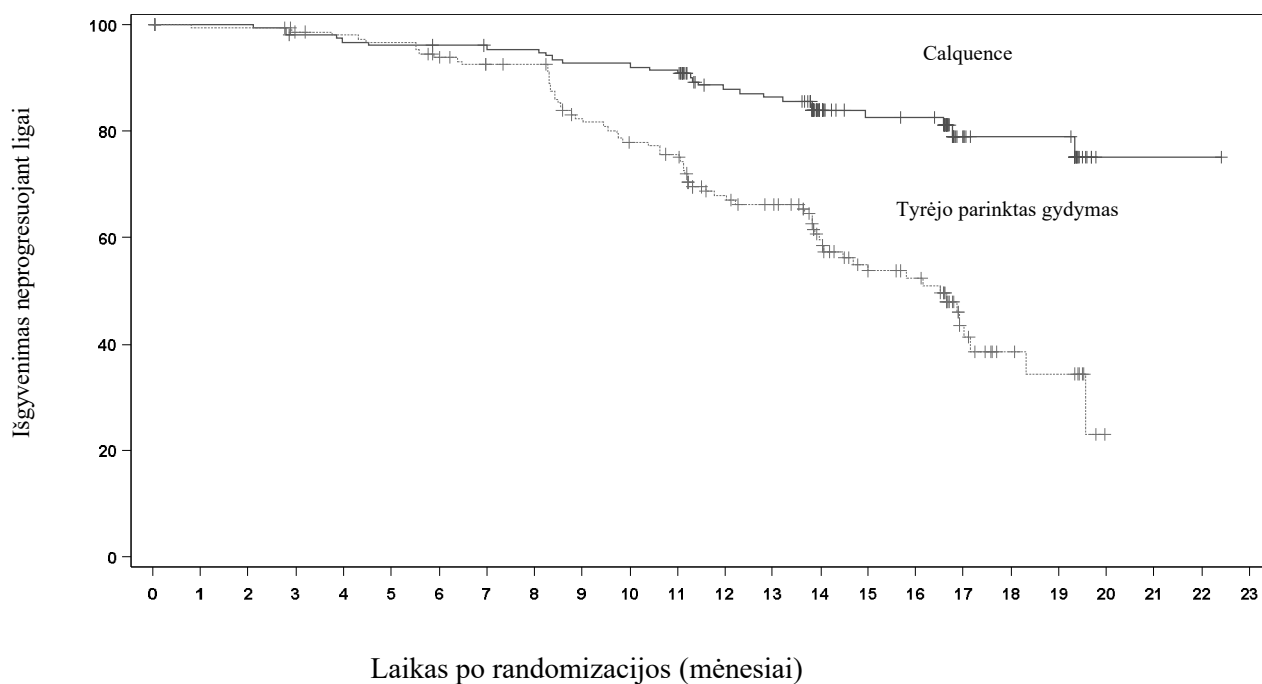
* Tyrėjo vertinimu

^a Abi grupės nepasiekė OS medianos. OS P < 0,4094.

** CRI ir nPR reikšmės buvo atitinkamai 2 ir 5.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

2 pav. LLL sirgusių pacientų PFS Kaplan-Meier kreivės IRC vertinimu (ASCEND tyrimo ITT populiacijos duomenys)



Mėn.	Pacientų su rizika skaičius																							
	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
Tyrejo parinktas gydymas	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

PFS duomenys vartojant Calquence buvo nuoseklūs pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal didelės rizikos požymius. Didelės rizikos LLL populiacijos (17p delecija, 11q delecija, TP53 mutaciją ar nemutavusį *IGHV* turėjusių pacientų) PFS HR buvo 0,25 (95 % PI – nuo 0,16 iki 0,38).

11 lentelė. PFS pogrupių analizė (ASCEND tyrimas)

	Calquence monoterapija		
	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	155	0,27	(0,18, 0,40)
17P delecija			
Taip	28	0,18	(0,07, 0,43)
Ne	127	0,30	(0,19, 0,47)
TP53 mutacija			
Taip	39	0,17	(0,08, 0,37)
Ne	113	0,33	(0,21, 0,52)
17P delecija arba TP53 mutacija			
Taip	45	0,16	(0,08, 0,34)
Ne	108	0,34	(0,22, 0,55)

	Calquence monoterapija		
	N	Rizikos santykis	95 % PI
IGHV mutacija			
Mutavęs	33	0,30	(0,12, 0,76)
Nemutavęs	118	0,28	(0,18, 0,43)
11q delecija			
Taip	39	0,35	(0,16, 0,75)
Ne	116	0,26	(0,16, 0,41)
Sudėtinis kariotipas			
Taip	50	0,28	(0,15, 0,53)
Ne	97	0,25	(0,15, 0,44)

Vaikų populiacija. Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Calquence tyrimų su visais vaikų, sergančių LLL, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Akalabrutinibo ir jo aktyviojo metabolito ACP-5862 farmakokinetika tirta sveikų žmonių ir B ląstelių piktybiniais navikais sergančių pacientų organizme. Akalabrutinibo rodikliai yra proporcingi dozei; vartojant 75-250 mg dozes, akalabrutinibo ir ACP-5862 farmakokinetika būna beveik tiesinė. Populiacinio farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, akalabrutinibo ir ACP-5862 farmakokinetika įvairiais B ląstelių piktybiniais navikais sergančių pacientų organizme yra panaši. B ląstelių piktybiniais navikais (įskaitant LLL) sergantiems pacientams vartojant rekomenduojamą dozę (100 mg 2 kartus per parą), ploto po akalabrutinibo koncentracijos plazmoje kreive paros geometrinis vidurkis esant pusiausvyrinei koncentracijai (AUC_{24h}) ir didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo atitinkamai 1679 ng×val./ml ir 438 ng/ml, o ACP-5862 – atitinkamai 4166 ng×val./ml ir 446 ng/ml.

Absorbicija

Akalabrutinibo didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}) susidarė po 0,5-1,5 val., ACP-5862 – po 1 val. Calquence absoliutus biologinis prieinamumas buvo 25 %.

Maisto įtaka akalabrutinibo farmakokinetikai

Sveikų žmonių organizme riebus daug kalorijų turintis maistas (maždaug 918 kcal, 59 g angliavandenių, 59 g riebalų ir 39 g baltymų) neturėjo įtakos vidutiniam AUC pavartojus vieną 75 mg akalabrutinibo dozę (palyginus su farmakokinetika nevalgius). C_{max} buvo 69 % mažesnis, o T_{max} – 1-2 val. vėlesnė.

Pasiskirstymas

99,4 % akalabrutinibo ir 98,8 % ACP-5862 buvo laikinai prisijungę prie žmogaus plazmos baltymų. Vidutinis akalabrutinibo koncentracijos kraujyje ir plazmoje *in vitro* santykis buvo 0,8, ACP-5862 – 0,7. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai akalabrutinibo vidutinis pasiskirstymo tūris (V_{ss}) buvo maždaug 34 l.

Biotransformacija / metabolizmas

In vitro daugiausia akalabrutinibo metabolizuoja CYP3A fermentai, taip pat vyksta mažesnės dalies konjugacija su gliutationu ir amidinė hidrolizė. Pagrindinis plazmoje identifikuotas metabolitas yra ACP-5862, kurio daugiausia toliau metabolizuojama oksidacijos būdu veikiant CYP3A; jo ekspozicijos (AUC) geometrinis vidurkis buvo maždaug 2-3 kartus didesnis negu akalabrutinibo. ACP-5862 slopina BTK maždaug 50 % silpniau už akalabrutinibą.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, kliniškai reikšmingos akalabrutinibo koncentracijos neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ir UGT2B7 bei neturėtų keisti šių CYP substratų klirensą.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, kliniškai reikšmingos ACP-5862 koncentracijos neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ir UGT2B7 bei neturėtų keisti šių CYP substratų klirensą.

Sąveika su pernašos baltymais

Tyrimų *in vitro* duomenimis, akalabrutinibas ir ACP-5862 yra P-gp ir *BCRP* substratai. Vis dėlto kartu vartojant *BCRP* inhibitorių kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos neturėtų pasireikšti. Kartu pavartojus *OATP1B1/1B3* inhibitoriaus (vieną 600 mg rifampino dozę), akalabrutinibo C_{max} ir AUC sveikiems tiriamiesiems (N=24) padidėjo atitinkamai 1,2 ir 1,4 karto (klinikinės reikšmės tai neturėjo).

Kliniškai reikšmingos akalabrutinibo ir ACP-5862 koncentracijos neslopina P-gp, *OAT1*, *OAT3*, *OCT2*, *OATP1B1*, *OATP1B3* ir *MATE2-K*. Kliniškai reikšmingos akalabrutinibo koncentracijos gali slopinti žarnų *BCRP* (žr. 4.5 skyrių), o kliniškai reikšmingos ACP-5862 koncentracijos gali slopinti *MATE1* (žr. 4.5 skyrių). Kliniškai reikšmingos akalabrutinibo koncentracijos neslopina *MATE1*, o kliniškai reikšmingos ACP-5862 koncentracijos neslopina *BCRP*.

Eliminacija

Išgėrus vieną 100 mg akalabrutinibo dozę, jo eliminacijos terminalinis pusinis periodas ($t_{1/2}$) buvo 1 - 2 val. Aktyviojo metabolito ACP-5862 $t_{1/2}$ buvo maždaug 7 val.

Šio vaistinio preparato išgėrusių pacientų, kurie serga B ląstelių piktybiniais navikais, organizme vidutinis akalabrutinibo klirensas (CL/F) buvo 134 l/val., o ACP-5862 – 22 l/val.

Sveikiems žmonėms išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu [^{14}C] žymėto akalabrutinibo dozę, 84 % radioaktyvumo rasta išmatose ir 12 % – šlapime, mažiau kaip 2 % dozės išsiskyrė nepakitusio akalabrutinibo pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius (> 18 metų), lytis, rasė (europidai, afroamerikiečiai) ir kūno svoris neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos akalabrutinibo ir jo aktyviojo metabolito ACP-5862 farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Calquence farmakokinetikos tyrimų jaunesnių kaip 18 metų pacientų organizme neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Per inkstus eliminuojamas minimalus akalabrutinibo kiekis. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

Populiacinė farmakokinetikos analizė neparodė kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų 408 tiriamųjų, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (aGFG pagal MDRD formulę – nuo 60 iki 89 ml/min./1,73 m²), ir 109 tiriamųjų, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (aGFG – nuo 30 iki 59 ml/min./1,73 m²), organizme palyginus su 192 tiriamaisiais, turėjusiais normalią inkstų funkciją (aGFG \geq 90 ml/min./1,73 m²). Akalabrutinibo farmakokinetika netirta esant sunkiai sutrikusiai inkstų funkcijai (aGFG < 29 ml/min./1,73 m²) ir kai dėl sutrikusios inkstų funkcijos reikia dializių. Pacientų, turėjusių kreatinino koncentraciją > 2,5 karto viršijančią institucijos VNR, į klinikinius tyrimus neįtraukta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Akalabrutinibas metabolizuojamas kepenyse. Specialių sutrikusios kepenų funkcijos įtakos tyrimų duomenimis, akalabrutinibo ekspozicija (AUC) tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (*Child-Pugh A* klasė, $n = 6$), vidutiniškai sutrikusi (*Child-Pugh B* klasė, $n = 6$) ir sunkiai sutrikusi (*Child-Pugh C* klasė, $n = 8$), buvo atitinkamai 1,9, 1,5 ir 5,3 karto didesnė negu turėjusiems normalią kepenų funkciją ($n = 6$). Vis dėlto vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją turėjusių pacientų žymenys, svarbūs vaistų eliminacijos pajėgumui, nebuvo reikšmingai pakitę, todėl tikėtina, kad vidutiniškai sutrikusios kepenų funkcijos įtaka šio tyrimo metu buvo nuvertinta. Populiacinė farmakokinetikos analizė neparodė kliniškai reikšmingų skirtumų palyginus tiriamuosius, kurių kepenų funkcija lengvai ($n = 79$) arba vidutiniškai ($n = 6$) sutrikusi (bendro bilirubino koncentracija 1,5-3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), su turinčiais normalią ($n = 613$) kepenų funkciją (bendro bilirubino koncentracija ir AST aktyvumas neviršija VNR) (žr. 4.2 skyrių).

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Akalabrutinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Genotoksiškumas, mutageniškumas ir fototoksiškumas

Bakterijų atvirkštinės mutacijos mėginys, chromosomų aberacijos mėginys *in vitro* ir pelių kaulų čiulpų mikrobranduolio mėginys *in vivo* akalabrutinibo mutageninio poveikio neparodė.

Remiantis fototoksinio poveikio 3T3 ląstelių linijai tyrimų *in vitro* duomenimis akalabrutinibo fototoksinio poveikio žmonėms rizika laikoma maža.

Kartotinių dozių toksiškumas

Visas dozes gavusių žiurkių kasose rasta nuo minimalių iki lengvo laipsnio mikroskopinių pokyčių (salelių kraujavimas, pigmentacija, uždegimas, fibrozė). Iki 6 mėnesių trukmės žiurkių tyrimų metu rasta nekenksmingų nuo minimalaus iki lengvo laipsnio inkstų pokyčių (kanalėlių bazofilija, kanalėlių regeneracija ir uždegimas), kurių nesukėlusio dozė (*No Observed Adverse Effect level, NOAEL*) buvo 30 mg/kg per parą. Vidutinė ekspozicija (AUC) esant *NOAEL* žiurkių patinams ir patelėms buvo atitinkamai 0,6 ir 1 klinikinė, susidarančios vartojant rekomenduojamą 100 mg 2 kartus per parą dozę. Mažiausia dozė, sukėlusio nepageidaujama poveikį (angl. *Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL*) ilgalaikio žiurkių tyrimo metu, buvo 100 mg/kg per parą – pasireiškė laikinų inkstų (vidutinio laipsnio kanalėlių degeneracija) ir kepenų pokyčių (atskirų hepatocitų nekrozė). Ši dozė sukėlė ekspoziciją, kurios riba 4,2 karto viršijo klinikinę, susidarančią vartojant rekomenduojamą dozę po 100 mg 2 kartus per parą. 9 mėnesių trukmės šunų tyrimų metu *NOAEL* buvo 10 mg/kg per parą. Šios dozės sukelta ekspozicija (pagal AUC) 3 kartus viršijo klinikinę, susidarančią vartojant rekomenduojamą dozę. Šunims duodant 30 mg/kg per parą, AUC 9 kartus viršijo klinikinę bei pasireiškė minimali inkstų kanalėlių degeneracija, nedidelis blužnies svorio sumažėjimas, trumpalaikis minimalus ar lengvas eritrocitų masės sumažėjimas bei ALT ir ŠF koncentracijos padidėjimas. Toksinis poveikis žiurkių širdims (kraujavimas miokarde, uždegimas, nekrozė) ir šunų širdims (perivaskulinis ar kraujagyslių uždegimas) pastebėtas tik tiems gyvūnams, kurie nudvėse tiriant dozes, viršijančias didžiausią toleruojamą (angl. *maximum tolerated dose, MTD*). Ekspozicija (AUC) žiurkėms ir šunims, kuriems rasta širdies pokyčių, buvo atitinkamai bent 6,8 ir 25 kartus didesnė už klinikinę. Galimybės įvertinti, ar širdies pokyčiai laikini, nebuvo, nes jų rasta tik dozei viršijus *MTD*.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, kai ekspozicija (AUC) atitinkamai 10 ir 9 kartus viršijo klinikinę, susidarančią vartojant rekomenduojamą dozę, nenustatyta.

Vaikingų žiurkių ekspozicijai (AUC) 9 kartus viršijant susidarančią rekomenduojamą dozę (2 kartus per parą po 100 mg) vartojantiems pacientams, poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi bei išgyvenimui nenustatyta. Dviejų poveikio žiurkių reprodukcijai tyrimų metu nustatyta distocija (užsitęsęs ar sunkus atsivedimas) ekspozicijai > 2,3 karto viršijant klinikinę, kuri susidaro vartojant 2 kartus per parą po 100 mg. Akalabrutinibo ir jo aktyviojo metabolito rasta žiurkių vaisių plazmoje. Duodant akalabrutinibo laktacijos metu, jo ir aktyviojo metabolito rasta žiurkių piene.

Tiriant vaikingų triušių embrionus ir vaisius, nustatytas sumažėjęs vaisių svoris ir sulėtėjęs kaulėjimas, kai ekspozicija (AUC) buvo tokia, kad pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei, ir 2,4 karto viršijo susidarančią žmogui vartojant rekomenduojamą dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Iš dalies pregelifikuotas kukurūzų krakmolą
Magnio stearatas (E470b)
Karboksietilkrakmolo natrio druska

Kapsulės korpusas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)

Dažai

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Amonio hidroksidas

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3. Tinkamumo laikas

3 metai

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys

6 arba 8 kietosios kapsulės aliuminio / aliuminio lizdinėje plokštelėje su saulės ir mėnulio simboliais. Dėžutėje yra 56 arba 60 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateiks per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Calquence 100 mg kietosios kapsulės
acalabrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg akalabrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Nurykite kapsulę nepažeistą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. YPATINGOSUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) YPATINGOSUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. YPATINGOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. YPATINGOSIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1479/001 – 56 kietosios kapsulės
EU/1/20/1479/002 – 60 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

calquence

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Calquence 100 mg kapsulės
acalabrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės / mėnulio simbolis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Calquence 100 mg kietosios kapsulės akalabrutinibas (*acalabrutinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Calquence ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Calquence
3. Kaip vartoti Calquence
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Calquence
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Calquence ir kam jis vartojamas

Kas yra Calquence?

Calquence yra vaistas vėžiui gydyti.

- Calquence veikloji medžiaga yra akalabrutinibas.
- Jis priklauso vaistų, vadinamų Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitoriais, grupei.

Kam vartojama Calquence?

Calquence vartojama suaugusiesiems, sergantiems lėtine limfocitine leukemija (LLL), gydyti.

LLL yra baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų B limfocitais (B ląstelėmis), vėžys. Šios ląstelės priklauso organizmo imuninei (apsauginei) sistemai.

Kaip veikia Calquence?

Calquence blokuoja BTK – organizmo baltymą, kuris padeda vėžio ląstelėms augti ir išgyventi. Blokuodama BTK, Calquence padeda sunaikinti vėžines ląsteles ir gali sumažinti jų kiekį, todėl gali sulėtinti ligos progresavimą.

Jeigu Jums kiltų klausimų dėl Calquence veikimo arba kodėl Jums skirtas šis vaistas, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Calquence

Calquence vartoti negalima

- jeigu yra alergija akalabrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Calquence.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Calquence, jeigu:

- Jūs kada nors turėjote neįprastą kraujosruvų ar kraujavimų arba vartojate vaistų, didinančių kraujavimo riziką (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūs sergate infekcine liga (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jums neseniai atlikta operacija arba ketinama ją atlikti. Gydytojas gali nutraukti gydymą Calquence prieš medicininę, chirurginę ar dantų procedūrą arba po jos;
- Jūs kada nors sirgote hepatitu B (kepenų infekcija) – vartojant Calquence hepatitas B gali vėl suaktyvėti, todėl gydytojas stebės, ar vėl neatsinaujino šios infekcijos požymiai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų širdies ritmas yra arba buvo sutrikęs (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jeigu atsirastų naujas odos pažeidimas arba kaip nors pakistų kokio nors odos ploto išvaizda, pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi yra didelė odos vėžio rizika, žr. 4 skyrių. Naudokite apsaugines priemones nuo saulės ir reguliariai tikrinkitės odą.

Esant reikalui, gydymo metu gydytojas tikrins kraujo kūnelių kiekį.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, nes jo poveikis šiai amžiaus grupei netirtas.

Kiti vaistai ir Calquence

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Ypač svarbūs šie vaistai:

- antibiotikai nuo bakterijų infekcijų, pvz., klaritromicinas;
- vaistai nuo grybelių infekcijos, pvz., pozakonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas;
- ketokonazolas – vaistas nuo Kušingo sindromo (juo sergant organizmas gamina per daug hormono kortizolio);
- vaistai nuo ŽIV infekcijos, pvz., indinaviras, ritonaviras;
- vaistai nuo hepatito C, pvz., telapreviras;
- rifampicinas – antibiotikas nuo bakterijų infekcijos (tuberkuliozės);
- vaistas nuo migrenos – ergotaminas;
- vaistas nuo natrio kiekio kraujyje sumažėjimo – konivaptanas;
- vaistas nuo cukraus kiekio kraujyje padidėjimo – metforminas;
- vaistas organų atmetimui išvengti – ciklosporinas;
- vaistai nuo traukulių ar epilepsijos, pvz., karbamazepinas, fenitoinas;
- pimozidas – vaistas nuo *Tourette* ligos (ji sukelia nekontroliuojamus judesius bei nevalingus žodžius ir garsus);
- jonažolė – augalinis vaistas nuo depresijos;
- teofilinas – vaistas nuo švokštimo, dusulio ir krūtinės gniaužimo;
- skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai:
 - neutralizuojantys skrandžio rūgštį, pvz., kalcio karbonatas
 - Calquence vartokite 2 val. prieš juos arba 2 val. po jų;
 - histamino-2 receptorių blokatoriai, pvz., ranitidinas, famotidinas
 - Calquence vartokite 2 val. prieš juos arba 10 val. po jų;
 - protonų siurblio inhibitoriai, pvz., omeprazolas
 - jų venkite, kol vartojate Calquence;
- metotreksatas – vaistas nuo ligų, kurias sukelia netinkama imuninės sistemos veikla, pvz., reumatoidinio artrito, psoriazės ar opinio kolito
 - jį reikia vartoti bent 6 val. prieš arba po Calquence.

Vaistai, kurie gali padidinti kraujavimo pavojų

Calquence gali padidinti kraujavimo pavojų. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, kurie didina kraujavimo pavojų:

- antiagregantų (kraujo plokštelių veiklą slopinančių vaistų), pvz., acetilsalicilo rūgštį arba klopido grelį;
- antikoagulantų (kraują skystinančių vaistų), pvz., varfariną arba enoksapariną.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Calquence pasitarkite su gydytoju, kadangi Calquence gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Nežindykite kol vartojate Calquence ir 2 dienas po paskutinės šio vaisto dozės. Ar Calquence patenka į motinos pieną, nėra žinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Calquence neturėtų keisti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu vartojant Calquence svaigsta galva arba jaučiasi silpnumas ar nuovargis, tai vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

Calquence sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Calquence

Calquence Jums gali paskirti tik gydytojas, turintis vėžio gydymo vaistais patirties. Visada vartokite Calquence tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek šio vaisto vartoti

- Įprastinė dozė yra po vieną kapsulę (100 mg) 2 kartus per parą. Šį vaistą reikia vartoti kas 12 val.

Kaip vartoti šį vaistą

- Kapsulę nurykite nepažeistą, užgerdami vandeniu, kasdien maždaug tuo pačiu laiku.
- Nekramtykite, netirpinkite ir neatidarykite kapsulių, nes dėlto gali pakisti vaisto patekimo į Jūsų organizmą greitis.
- Calquence galima gerti valgant arba tarp valgių.
- Kada paskutinį kartą išgėrėte Calquence kapsulę, galite patikrinti pažiūrėję į lizdinę plokštelę. Išgerti dozę tinkamu laiku Jums padės paveikslėliai ant lizdinės plokštelės – saulė rodo rytinę dozę, o mėnulis – vakarinę.

Ką daryti pavartojus per didelę Calquence dozę?

Jei išgėrėte daugiau Calquence negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite kapsules ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Calquence

- Jeigu po įprastinio vaisto vartojimo laiko praėjo mažiau kaip 3 val., praleistą dozę išgerkite nedelsdami, o kitą – įprastu laiku.
- Jeigu po įprastinio vaisto vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 3 val., užmirštą dozę praleiskite, o kitą išgerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos Calquence dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami nutraukite Calquence vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba artimiausią skubios pagalbos skyrių, jeigu pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų sutrikimų.

- Kraujavimas. Jį gali rodyti juodos arba kraujingos išmatos, rožinės ar rudos spalvos šlapimas, kraujavimas iš nosies, kraujosruvos, netikėtas kraujavimas, vėmimas krauju ar kraujo atkosėjimas, svaigulys, silpnumas ar sutrikusi orientacija.
- Infekcijos. Infekciją gali rodyti karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas ar sumišimas, kosulys, taip pat dusulys – plaučių uždegimas yra **labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), *Aspergillus* infekcijos yra **nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Dažnas ir sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- dažnas širdies ritmas, neįvykę širdies susitraukimai, silpnas ar netolygus pulsas, svaigulys, alpimas, diskomfortas krūtinėje, dusulys – tai širdies ritmo sutrikimų (prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo) požymiai.

Nedažnas ir sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, sumišimas, dusulys, traukuliai, nereguliari širdies veikla, patamsėjęs ar drumstas šlapimas, neįprastas nuovargis arba raumenų ar sąnarių skausmas. Tai gali būti naviko irimo sindromo (būklės, kurią sukelia greitas vėžio ląstelių irimas) simptomai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- raumenų ar sąnarių skausmas;
- galvos skausmas;
- išbėrimas;
- nuovargis, silpnumas ar energijos stoka;
- pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas (retas ar sunkus tuštinimasis), viduriavimas (dažnas tuštinimasis arba skystos išmatos);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, sumažėjęs neutrofilų (tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių) kiekis ar sumažėjęs kraujo plokštelių, kurios padeda kraujui krešėti (trombocitų), kiekis;
- svaigulys;
- galvos skausmas, akių, nosies ar skruostų srities spaudimo pojūtis (sinusitas);
- gerklės (ryklės) skausmas ir nosies varvėjimas (nazofaringitas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- šlapimo takų infekcija (jaučiamas skausmas arba deginimas šlapinantis);
- vartojant Calquence, galima susirgti kitu vėžiu, įskaitant odos (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Calquence“).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- bronchitas (skubių priemonių nereikia);
- pūslelinė.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- susilpnėjusi atmintis, sutrikęs mąstymas, pasunkėjęs ėjimas, pablogėjęs regėjimas – tai gali būti sunkios smegenų infekcijos (progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos) požymiai;

- karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas, sutrikusi orientacija, pykinimas, odos ar akių obuolių pageltimas (gelta) – tai gali būti hepatito B (kepenų infekcijos) pakartotinio suaktyvėjimo požymiai;
- limfocitozė – padidėjęs limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių) kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Calquence

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Calquence sudėtis

Veiklioji medžiaga yra akalabrutinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg akalabrutinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- kapsulės turinyje: mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, iš dalies pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, magnio stearatas (E470b) ir karboksimetilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyriuje „Calquence sudėtyje yra natrio“);
- kapsulės korpusė: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir indigokarminas (E132);
- dažuose: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas.

Calquence išvaizda ir kiekis pakuotėje

Calquence kietoji kapsulė yra 20 mm kieta želatininė kapsulė, turinti geltoną korpusą ir mėlyną dangtelį, juoda spalva paženklinta „ACA 100 mg“.

Calquence tiekama aliumininėse lizdinėse plokštelėse po 6 arba 8 kietąsias kapsules. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 arba 60 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje

Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/> tinklalapyje.