

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Calquence 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg akalabrutiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kollase kapslikeha ja sinise kapslikaanega kõvakapsel suurusega 1 (20 mm), millele on musta tindiga trükitud „ACA 100 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Calquence monoteerapiana või kombinatsioonis obinutuzumabiga on näidustatud varem ravimata kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga täiskasvanud patsientide raviks.

Calquence monoteerapiana on näidustatud kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga täiskasvanud patsientidele, kes on varem saanud vähemalt ühe ravikuuri.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 100 mg akalabrutiniibi kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele koguannusele 200 mg). Obinutuzumabi soovitatavat annust vaadake obinutuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste manustamise intervall on ligikaudu 12 tundi.

Ravi Calquence'iga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimed

Tabelis 1 on esitatud soovitused Calquence'i annuse kohandamiseks ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete korral.

Tabel 1. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete esinemisel*

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime teke	Annuse muutmine (Algannus = 100 mg ligikaudu iga 12 tunni tagant.)
3. raskusastme trombotsütopeenia koos verejooksuga 4. raskusastme trombotsütopeenia või 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 7 päeva ≥ 3 . raskusastme mittehematoloogilised toksilisused	Esimene ja teine	Katkestada ravi Calquence'iga Kui toksilisus on vähenenud 1. raskusastmeni või algtasemeni, võib taasalustada ravi Calquence'iga annuses 100 mg ligikaudu iga 12 tunni tagant.
	Kolmas	Katkestada ravi Calquence'iga Kui toksilisus on vähenenud 1. raskusastmeni või algtasemeni, võib taasalustada ravi Calquence'iga vähendatud annuses 100 mg üks kord ööpäevas.
	Neljas	Lõpetada ravi Calquence'iga

*Kõrvaltoimete raskusastet on hinnatud riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite versiooni 4.03 alusel (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Koostoimed

Tabelis 2 on esitatud soovitused Calquence'i kasutamise kohta koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega ning maohappe sisaldust vähendavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Tabel 2. Kasutamine koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega ning maohappe sisaldust vähendavate ravimitega

	Samal ajal manustatav ravimpreparaat	Calquence'i soovitatav kasutamine
CYP3A inhibiitorid	Tugev CYP3A inhibiitor	Vältida samaaegset kasutamist. Kui selliseid inhibiitoreid kasutatakse lühikest aega (näiteks infektsioonivastased ravimid kuni seitsme päeva vältel), katkestada ravi Calquence'iga.
	Mõõdukas CYP3A inhibiitor	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Mõõdukate CYP3A inhibiitorite kasutamisel jälgida patsiente hoolikalt kõrvaltoimete suhtes.
	Nõrk CYP3A inhibiitor	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
CYP3A indutseerijad	Tugev CYP3A indutseerija	Vältida samaaegset kasutamist.
	Prootonpumba inhibiitorid	Vältida samaaegset kasutamist.

Maohappe sisaldust vähendavad ravimid	H ₂ -retseptorite antagonistid	Calquence'i võtta 2 tundi enne (või 10 tundi pärast) H ₂ -retseptori antagonisti võtmist.
	Antatsiidid	Intervall ravimite võtmise vahel peab olema vähemalt 2 tundi.

Annuse vahelejäämine

Patsienti tuleb juhendada, et kui Calquence'i võtmise ajast on möödunud üle 3 tunni, tuleb järgmine annus võtta tavapärasel ajal. Kahekordset annust ei tohi võtta, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel kasutamise kohta spetsiaalsed uuringud puuduvad. Kliinilistes uuringutes raviti kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsiente Calquence'iga. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens > 30 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Vajalik on adekvaatne hüdreerimine ja seerumi kreatiniinisalduse regulaarne jälgimine. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb Calquence'i manustada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid. Patsienti tuleb toksilisuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida. Andmed dialüüsravi saavate raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A, Child-Pugh' klass B või üldbilirubiini sisaldus vahemikus 1,5...3 korda üle normi ülempiiri [*upper limit of normal*, ULN] koos mis tahes ASAT väärtusega) ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiente toksilisuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida. Calquence'i kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C või üldbilirubiini sisaldus > 3 korda üle normi ülempiiri koos mis tahes ASAT väärtusega) ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Raske südamehaigus

Calquence'i kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud raske kardiovaskulaarse haigusega patsiente.

Lapsed

Calquence'i ohutus ja efektiivsus ei ole lastel ega noorukitel vanuses 0...18 aastat tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Calquence on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb neelata alla tervelt koos veega. Kapsleid tuleb võtta iga päev umbes samal ajal koos toiduga või ilma (vt lõik 4.5). Kapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, sest see võib mõjutada ravimi organismi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud verejookse, sealhulgas kesknärvisüsteemi ja seedetrakti verejookse, millest mõni juht on lõppenud surmaga. Verejooksud tekkisid nii trombotsütopeeniaga kui ka trombotsütopeeniata patsientidel. Enamasti olid verejooksud kerged, väljendudes verevalumite ja täppverevalumitena (vt lõik 4.8).

Verejooksude tekkemehhanism ei ole päris selge.

Antitrombootilist ravi saavatel patsientidel võib verejooksu risk olla suurem. Antitrombootilist ravi saavatel patsientidel tuleb Calquence'i kasutamisel olla ettevaatlik ja samaaegse ravi vajaduse korral kaaluda täiendavat jälgimist verejooksu nähtude suhtes. Varfariini või teisi vitamiini K antagonistide ei tohi manustada samal ajal Calquence'iga.

Calquence'i kasutamise katkestamisel vähemalt 3 päevaks enne ja pärast kirurgilisi operatsioone tuleb kaaluda riski/kasu suhet.

Infektsioonid

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud raskeid infektsioone (bakteriaalsed, viiruslikud või seeninfektsioonid), millest mõni on lõppenud surmaga. Selliseid infektsioone on täheldatud enamasti ilma 3. või 4. raskusastme neutropeeniata; neutropeeniaga seotud infektsioone on esinenud 1,9% patsientidest. On täheldatud B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsioone ja *herpes zoster*'i viiruse (HZV) reaktiveerumist, aspergilloosi ning progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.8).

Viiruse reaktiveerumine

Calquence'i saavatel patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruse reaktiveerumise juhtudest. Enne ravi alustamist Calquence'iga tuleb kindlaks teha B-hepatiidi viiruse (HBV) staatus. Kui patsiendil esineb positiivne B-hepatiidi seroloogiline leid, tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste spetsialistiga ning patsienti tuleb jälgida ja käsitleda kohalike meditsiiniliste standardite kohaselt, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

Calquence'i kasutamisel patsientidel, kes on varem või samal ajal saanud immunosupressiivset ravi, on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiat (PML) juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Uute või halvenenud neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomite tekkimisel patsiendil peavad arstid diferentsiaaldiagnostikas arvestama ka PML-i võimalusega. PML-i kahtluse korral tuleb läbi viia kohased diagnostilised uuringud ja ravi Calquence'iga katkestada kuni PML-i esinemise välistamiseni. Kahtluse korral tuleb kaaluda patsiendi suunamist neuroloogi juurde, samuti rakendada vajalikke meetodeid PML-i diagnoosimiseks, sealhulgas MRT uuring eelistatavalt koos kontrastainega, tserebrospinaalvedeliku uurimine inimese JC-viiruse DNA suhtes ja korduvad neuroloogilised hindamised.

Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk oportunistlike infektsioonide tekkimiseks, tuleb kaaluda profülaktilise ravi kasutamist kohaliku ravistandardi järgi. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni sümptomite suhtes ja vajadusel ravida vastavalt meditsiinilisele näidustusele.

Tsütopeeniad

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud ravi ajal tekkinud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniaid, sealhulgas neutropeeniat, aneemiat ja trombotsütopeeniat. Ravi käigus on vajalik jälgida vererakkude arvu (vt lõik 4.8).

Teine primaarne kasvaja

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud teisi primaarseid kasvajaid, sealhulgas naha- ja mitte-nahavähki. Nahavähist on teatatud sageli. Patsiente tuleb jälgida nahavähi tekkimise suhtes ja soovitada neil ennast kaitsta päikesekiirguse eest (vt lõik 4.8).

Kodade virvendus

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud kodade virvendust/laperdust. Jälgige patsiente kodade virvenduse ja kodade laperduse sümptomite suhtes (näiteks palpitatsioonid, uimasus, süngoop, valu rindkeres, düspnoe) ning tehke meditsiinilise näidustuse korral EKG (vt lõigud 4.5 ja 4.2). Patsiente, kellel tekib ravi ajal Calquence'iga kodade virvendus, tuleb põhjalikult hinnata trombemboolilise haiguse riski suhtes. Patsientidel, kellel on suur risk trombemboolia tekkeks, tuleb kaaluda rangelt kontrollitud antikoagulantravi ja Calquence'ile alternatiivset ravi.

Teised ravimid

Tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegne manustamine koos Calquence'iga võib suurendada akalabrutiniibi ekspositsiooni ja seeläbi suurendada toksilisuse riski. Teiselt poolt võib tugevate CYP3A indutseerijate samaaegne manustamine vähendada akalabrutiniibi ekspositsiooni ja seeläbi vähendada ravi efektiivsust. Seetõttu tuleb võimaluse korral vältida samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A inhibiitoritega. Kui selliseid inhibiitoreid kasutatakse lühikest aega (näiteks infektsioonivastaseid ravimeid kuni seitsme päeva vältel), siis tuleb ravi Calquence'iga katkestada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes, kui samal ajal kasutatakse mõõdukalt CYP3A inhibiitorit (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida võimaliku efektiivsuse puudumise tõttu.

Calquence sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Akalabrutiniib ja tema peamine metaboliit metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 ensüümi 3A4 (CYP3A4) poolt ning mõlemad on P-gp ja rinnavähi resistentsuse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraatideks.

Toimeained, mis võivad suurendada akalabrutiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A/P-gp inhibiitorid

Samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A/P-gp inhibiitoriga (200 mg itrakonasooli üks kord ööpäevas 5 päeva vältel) tervetele vabatahtlikele (N = 17) suurenesid akalabrutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 3,9 ning 5,0 korda.

Samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A/P-gp inhibiitoritega tuleb vältida. Kui tugevaid CYP3A/P-gp inhibiitoreid (näiteks ketokonasool, konivaptaan, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ritonaviir, telapreviir, posakonasool, vorikonasool) kasutatakse lühikest aega, tuleb ravi Calquence'iga katkestada (vt lõik 4.2).

Samaaegne manustamine koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (400 mg flukonasooli ühekordse annusena või 200 mg isavukonasooli korduvannusena 5 päeva vältel) tervetel vabatahtlikel suurendas akalabrutiniibi C_{max} ja AUC 1,4 kuni 2 korda, samal ajal kui aktiivse metaboliidi ACP-5862 C_{max} ja AUC vähenesid 0,65 kuni 0,88 korda võrreldes akalabrutiniibi eraldi manustamisega. Kombinatsioonis mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik. Jälgida patsiente hoolikalt kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.2).

Toimeained, mis võivad vähendada akalabrutiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A indutseerijad

Samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A indutseerijaga (600 mg rifampitsiini üks kord ööpäevas 9 päeva vältel) tervetele vabatahtlikele (N = 24) vähenesid akalabrutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 68% ning 77%.

Samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A aktiivsuse indutseerijatega (näiteks fenütoiin, rifampitsiin, karbamasepiin) tuleb vältida. Vältida tuleb samaaegset kasutamist koos naistepunaga, mis võib ennustamatult vähendada akalabrutiniibi plasmakontsentratsiooni.

Maohappe sisaldust vähendavad ravimid

Akalabrutiniibi lahustuvus väheneb koos pH suurenemisega. Akalabrutiniibi samaaegsel manustamisel koos antatsiidiga (1 g kaltsiumkarbonaati) tervetele vabatahtlikele vähenes akalabrutiniibi AUC 53%. Samaaegsel manustamisel koos prootonpumba inhibiitoriga (40 mg omeprasooli 5 päeva vältel) vähenes akalabrutiniibi AUC 43%.

Kui ravi happesust vähendava ravimiga on vajalik, tuleb kaaluda antatsiidi (näiteks kaltsiumkarbonaat) või H₂-retseptori antagonistide (näiteks ranitidiin või famotidiin) kasutamist. Antatsiidide kasutamisel peab intervall ravimite võtmise vahel olema vähemalt 2 tundi (vt lõik 4.2). H₂-retseptori antagonistide kasutamisel tuleb Calquence'i võtta 2 tundi enne (või 10 tundi pärast) H₂-retseptori antagonistide võtmist. Prootonpumba inhibiitorite pikaajalise toime tõttu ei pruugi ajaline vahe prootonpumba inhibiitori võtmisega kõrvaldada koostoimet Calquence'iga ja seega tuleb samaaegset ravi vältida (vt lõik 4.2).

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib Calquence'i mõjutada

CYP3A substraadid

In vitro andmete alusel ei saa välistada võimalust, et akalabrutiniib on sooles CYP3A4 inhibiitor ja võib suurendada sooles CYP3A metabolismi suhtes tundlike CYP3A4 substraatide ekspositsiooni.

Akalabrutiniibi samaaegsel kasutamisel koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (näiteks tsüklosporiin, ergotamiin, pimosiid) tuleb olla ettevaatlik.

Akalabrutiniibi mõju CYP1A2 substraatidele

In vitro uuringute andmed näitavad, et akalabrutiniib indutseerib CYP1A2. Akalabrutiniibi samaaegne manustamine koos CYP1A2 substraatidega (näiteks teofülliin, kofeiin) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Akalabrutiniibi ja tema aktiivse metaboliidi ACP-5862 mõju ravimite transpordisüsteemile

Akalabrutiniib võib suurendada samal ajal manustatavate BCRP substraatide (näiteks metotreksaat) ekspositsiooni soole BCRP inhibeerimise teel (vt lõik 5.2). Selleks, et vähendada võimalikku koostoimet seedetraktis, tuleb suukaudselt manustatavaid kitsa terapeutilise vahemikuga BCRP substraate, näiteks metotreksaati, võtta vähemalt 6 tundi enne või pärast akalabrutiniibi.

ACP-5862 võib suurendada samal ajal manustatavate MATE1 substraatide (näiteks metformiin) ekspositsiooni MATE1 inhibeerimise teel (vt lõik 5.2). Patsiente, kes kasutavad Calquence'iga samal ajal ravimeid, mis võivad sõltuda MATE1-st (nt metformiin), tuleb hoolikalt jälgida võimaliku talutavuse muutuse osas, sest kaasuva ravimi ekspositsioon Calquence ravi ajal võib suurenedada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada, et nad väldiksid rasestumist ravi ajal Calquence'iga.

Rasedus

Kliinilised andmed akalabrutiniibi kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on piiratud. Loomkatsete andmetel võib kokkupuude akalabrutiniibiga raseduse ajal olla lootele ohtlik. Rottidel on täheldatud düstookiat (raske või pikaajaline sünnitus) ning tiinetele jänestele manustamist seostati loote kasvu pidurdumisega (vt lõik 5.3).

Calquence'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliinilise seisundi tõttu on vajalik ravi akalabrutiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas akalabrutiniib eritub inimese rinnapiima. Puuduvad andmed akalabrutiniibi toime kohta rinnapiima saavale lapsele või rinnapiima tekkele. Akalabrutiniib ja selle aktiivne metaboliit erituvad lakteerivate rottide piima. Ohtu rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Imetavatele emadele tuleb soovitada mitte toita last rinnaga ravi ajal Calquence'iga ja 2 päeva vältel pärast viimase annuse võtmist.

Fertiilsus

Calquence'i mõju kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Akalabrutiniibi mittekliinilises uuringus ei leitud kahjulikke toimeid isaste ja emaste rottide fertiilsuse näitajatele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Calquence ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on ravi ajal akalabrutiniibiga teatatud väsimusest ja uimasusest, mistõttu patsientidele, kellel need sümptomid esinevad, tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui sümptomid kaovad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kokku 1040 patsiendil, keda raviti Calquence'i monoterapiaga, olid kõige sagedamad ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed infektsioonid (66,7%), peavalu (37,8%), kõhulahtisus (36,7%), verevalumid (34,1%), lihaste ja luustiku valu (33,1%), iiveldus (21,7%), väsimus (21,3%), köha (21%) ja lööve (20,3%). Kõige sagedamini teatatud ($\geq 5\%$) ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid infektsioonid (17,6%), leukopeenia (14,3%), neutropeenia (14,2%) ja aneemia (7,8%).

Kokku 223 patsiendil, keda raviti Calquence'i kombinatsioonraviga, olid kõige sagedamad ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed infektsioonid (74%), lihaste ja luustiku valu (44,8%), kõhulahtisus (43,9%), peavalu (43%), leukopeenia (31,8%), neutropeenia (31,8%), köha (30,5%), väsimus (30,5%), liigesevalu (26,9%), iiveldus (26,9%), uimasus (23,8%) ja kõhukinnisus (20,2%). Kõige sagedamini teatatud ($\geq 5\%$) ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid leukopeenia (30%), neutropeenia (30%), infektsioonid (21,5%), trombotsütopeenia (9%) ja aneemia (5,8%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kliinilistes uuringutes, mille käigus said patsiendid Calquence'i hematoloogiliste kasvajat raviks, on teatatud allpool nimetatud kõrvaltoimetest. Ravi mediaankestus Calquence'iga oli ühendatud andmekogus 26,2 kuud.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras – kõige sagedam kõrvaltoime esimesena. Kõrvaltoimete esinemissageduse määratlemisel on kasutatud järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed* hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti akalabrutiniibi monoterapiaga (n = 1040)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE raskusastmed)	CTCAE ≥ 3 . raskusastme esinemissagedus [†]
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage (22%)	0,8%
	Sinusiit	Väga sage (10,7%)	0,3%
	Pneumoonia	Sage (8,7%)	5,1%
	Kuseteede infektsioon	Sage (8,5%)	1,5%
	Nasofarüingiit	Sage (7,4%)	0%
	Bronhiit	Sage (7,6%)	0,3%

	Herpesviiruse infektsioonid [†]	Sage (5,9%)	0,7%	
	<i>Aspergillus</i> 'e infektsioonid [†]	Aeg-ajalt (0,5%)	0,4%	
	B-hepatiidi reaktivatsioon	Aeg-ajalt (0,1%)	0,1%	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	Teine primaarne kasvaja [†] Mittemelanoomne naha pahaloomuline kasvaja [†] Teine primaarne kasvaja, välja arvatud mittemelanoomne nahakasvaja [†]	Väga sage (12,2%) Sage (6,6%) Sage (6,5%)	4,1% 0,5% 3,8%	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia [†]	Väga sage (15,7%)	14,2%	
	Aneemia [†]	Väga sage (13,8%)	7,8%	
	Trombotsütopeenia [†]	Sage (8,9%)	4,8%	
	Lümfotsütoos	Aeg-ajalt (0,3%)	0,2%	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Tuumori lüüsi sündroom [±]	Aeg-ajalt (0,5%)	0,4%	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (37,8%)	1,1%	
	Pearinglus	Väga sage (13,4%)	0,2%	
Südame häired	Kodade virvendus/laperdus [†]	Sage (4,4%)	1,3%	
Vaskulaarsed häired	Verevalum [†] Kontusioon Täppverevalumid Ekhümoosid	Väga sage (34,1%) Väga sage (21,7%) Väga sage (10,7%) Sage (6,3%)	0% 0% 0% 0%	
	Verejooks/verevalum [†] Seedetrakti verejooks Intrakraniaalne verejooks	Väga sage (12,6%) Sage (2,3%) Sage (1%)	1,8% 0,6% 0,5%	
	Hüpertensioon [†]	Sage (7,6%)	3,5%	
	Ninaverejooks	Sage (7%)	0,3%	
	Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (36,7%)	2,6%
		Iiveldus	Väga sage (21,7%)	1,2%
Kõhukinnisus		Väga sage (14,5%)	0,1%	
Oksendamine		Väga sage (13,3%)	0,9%	
Kõhuvalu [†]		Väga sage (12,5%)	1%	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [†]	Väga sage (20,3%)	0,6%	
	Lihaste ja luustiku valu [†]	Väga sage (33,1%)	1,5%	

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Väga sage (19,1%)	0,7%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage (21,3%)	1,7%
	Asteenia	Sage (5,3%)	0,8%
Uuringud[¶] (Leiud põhinevad uuringu tulemustel)	Hemoglobiinisalduse vähenemine [§]	Väga sage (42,6%)	10,1%
	Neutrofiilide absoluutarvu vähenemine [§]	Väga sage (41,8%)	20,7%
	Trombotsüütide arvu vähenemine [§]	Väga sage (31,1%)	6,9%

*Riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (NCI CTCAE), versioon 4.03.

[†]Hõlmab mitut kõrvaltoime terminit.

[±]Uuringus ASCEND täheldati akalabrutiniibi rühmas ühte ravimist põhjustatud tuumori lüüsi sündroomi juhtu.

[§] Tähistab laboratoorsete leidude sagedust, mitte teatatud kõrvaltoimete oma.

[¶] Esitatud CTCAE raskusastmete väärtustena.

Tabel 4. Kõrvaltoimed* hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti akalabrutiniibi kombinatsioonraviga (n = 223)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE raskusastmed)	CTCAE ≥ 3. raskusastme esinemissagedus [†]
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage (31,4%)	1,8%
	Sinusiit	Väga sage (15,2%)	0,4%
	Nasofarüngiit	Väga sage (13,5%)	0,4%
	Kuseteede infektsioon	Väga sage (13%)	0,9%
	Pneumoonia	Väga sage (10,8%)	5,4%
	Bronhiit	Sage (9,9%)	0%
	Herpesviiruse infektsioonid [†]	Sage (6,7%)	1,3%
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	Aeg-ajalt (0,4%)	0,4%
	B-hepatiidi reaktivatsioon	Aeg-ajalt (0,9%)	0,1%
	<i>Aspergillus</i> 'e infektsioonid [†]	Väga harv (0%)	0%
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	Teine primaarne kasvaja [†]	Väga sage (13%)	4,0%
	Mittemelanoomne naha pahaloomuline kasvaja [†]	Sage (7,6%)	0,4%
	Teine primaarne kasvaja, välja arvatud mittemelanoomne nahakasvaja [†]	Sage (6,3%)	3,6%
	Neutropeenia [†]	Väga sage (31,8%)	30%

Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia [†]	Väga sage (13,9%)	9%
	Aneemia [†]	Väga sage (11,7%)	5,8%
	Lümfotsütoos	Aeg-ajalt (0,4%)	0,4%
Ainevahetus- ja toitumishäired	Tuumori lüüsi sündroom [±]	Aeg-ajalt (1,8%)	1,3%
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (43%)	0,9%
	Peapööritus	Väga sage (23,8%)	0%
Südame häired	Kodade virvendus/laperdus [†]	Sage (3,1%)	0,9%
Vaskulaarsed häired	Verevalum [†]	Väga sage (38,6%)	0%
	Kontusioon	Väga sage (27,4%)	0%
	Täppverevalumid	Väga sage (11,2%)	0%
	Ekhümoosid	Sage (3,1%)	0%
	Verejooks/verevalum [†] Seedetrakti verejooks Intrakraniaalne verejooks	Väga sage (17,5%) Sage (3,6%) Aeg-ajalt (0,9%)	1,3% 0,9% 0%
	Hüpertensioon [†]	Väga sage (13,5%)	3,6%
	Ninaverejooks	Sage (8,5%)	0%
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (43,9%)	4,5%
	Iiveldus	Väga sage (26,9%)	0%
	Kõhukinnisus	Väga sage (20,2%)	0%
	Oksendamine	Väga sage (19,3%)	0,9%
	Kõhuvalu [†]	Väga sage (14,8%)	1,3%
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [†]	Väga sage (30,9%)	1,8%
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu [†]	Väga sage (44,8%)	2,2%
	Liigesevalu	Väga sage (26,9%)	1,3%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage (30,5%)	1,8%
	Asteenial	Sage (7,6%)	0,4%
Uuringud[†] (Leiud põhinevad uuringu tulemustel)	Neutrofiilide absoluutarvu vähenemine [§]	Väga sage (57,4%)	35%
	Trombotsüütide arvu vähenemine [§]	Väga sage (46,2%)	10,8%
	Hemoglobiinisalduse vähenemine [§]	Väga sage (43,9%)	9%

*Riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (NCI CTCAE), versioon 4.03.

†Hõlmab mitut kõrvaltoime terminit.

‡Uuringus ASCEND täheldati akalabrutiniibi rühmas ühte ravimist põhjustatud tuumori lüüsi sündroomi juhtu.

§ Tähistab laboratoorseid leidude sagedust, mitte teatatud kõrvaltoimete oma.

¶ Esitatud CTCAE raskusastmete väärtustena.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi katkestamine ja annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

Kokku 1040 patsiendist, keda raviti Calquence'i monoterapiaga, teatati ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu 9,3% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid pneumoonia, trombotsütopeenia ja kõhulahtisus. Annuse vähendamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 4,2% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid B-hepatiidi reaktivatsioon, sepsis ja kõhulahtisus.

Kokku 223 patsiendist, keda raviti Calquence'i kombinatsioonraviga, teatati ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu 10,8% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid pneumoonia, trombotsütopeenia ja kõhulahtisus. Annuse vähendamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 6,7% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid neutropeenia, kõhulahtisus ja oksendamine.

Eakad

Kokku 1040 patsiendist, kes osalesid Calquence'i monoterapiia uuringutes, olid 41% vanemad kui 65 eluaastat ja nooremad kui 75 eluaastat ning 22% vanemad kui 75 eluaastat. Ohutuse ja efektiivsuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi ≥ 65 -aastaste ja nooremate patsientide vahel.

Kokku 223 patsiendist, kes osalesid Calquence'i ja obinutuzumabi kombinatsioonravi uuringutes, olid 47% vanemad kui 65 eluaastat ja nooremad kui 75 eluaastat ning 26% vanemad kui 75 eluaastat. Ohutuse ja efektiivsuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi ≥ 65 -aastaste ja nooremate patsientide vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Akalabrutiniibi üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi ja üleannustamise sümptomeid ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada kohe kohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EL02.

Toimemehhanism

Akalabrutiniib on Brutoni türosiinkinaasi (BTK) selektiivne inhibiitor. BTK on B-rakkude antigeeni retseptori (*B-cell antigen receptor*, BCR) ja tsütokiini retseptori vahendatud protsesside signaalmolekul.

B-rakkudes on BTK signalseerimise tulemuseks B-rakkude elulemus ja proliferatsioon, samuti on see vajalik rakkude adhesiooniks, liikumiseks ning kemotaksiseks.

Akalabrutiniib ja tema aktiivne metaboliit ACP-5862 moodustavad kovalentse sideme BTK aktiivse seondumiskoha tsüsteiinjäädiga, mis toob kaasa BTK pöördumatu inhibeerimise koos minimaalsete sihtmärgiväliste toimetega.

Farmakodünaamilised toimed

B-rakuliste kasvajatega patsientidel, kellele manustati akalabrutiniibi 100 mg kaks korda ööpäevas, püsis BTK hõivatus perifeerses veres püsikontsentratsiooni staadiumis $\geq 95\%$ enam kui 12 tunni vältel, mille tulemuseks oli BTK inaktiveerimine kogu soovitatava annustamisvahemiku vältel.

Südame elektrofüsioloogia

Akalabrutiniibi toimet QTc intervallile hinnati randomiseeritud topeltpimedas põhjalikus QT toimete uuringus 46 tervel meessoost ja naissoost uuritava võrreldes platseebo ja positiivse kontrollravimiga. Supraterapeutilises annuses, mis ületas maksimaalset soovitatavat annust 4 korda, ei pikendanud Calquence kliiniliselt olulisel määral QT/QTc intervalli (st mitte rohkem kui 10 ms või võrdne) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.3).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem ravimata kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL, chronic lymphocytic leukaemia) patsiendid

Calquence'i ohutust ja efektiivsust varem ravimata KLL-i korral hinnati mitmekeskeskuselises avatud III faasi uuringus (ELEVATE-TN) 535 patsiendil. Patsiendid said Calquence'i koos obinutuzumabiga, Calquence'i monoterapiat või obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga. Uuringusse ELEVATE-TN kaasati 65-aastased või vanemad patsiendid ning patsiendid vanuses 18...65 eluaastat, kellel oli tegemist kaasvate haigustega. 27,9% patsientidest oli kreatiniini kliirens < 60 ml/min. Patsientidest, kes olid < 65 -aastased, oli 16,1% CIRS-G skoori mediaan 8. Patsiendid võisid uuringus saada tromboosivastaseid ravimeid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes vajasisid antikoagulantravi varfariini või sellega ekvivalentse vitamiin K antagonistiga.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 kolme ravirühma.

- Calquence pluss obinutuzumab (Calquence + G): 100 mg Calquence'i manustati kaks korda ööpäevas alates 1. tsükli 1. päevast kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Obinutuzumabi manustati alates 2. tsükli 1. päevast maksimaalselt 6 ravitsükli. 1000 mg obinutuzumabi manustati 2. tsükli 1. ja 2. päeval (100 mg 1. päeval ja 900 mg 2. päeval), edasi 8. ja 15. päeval ning seejärel 1000 mg 3. kuni 7. tsükli 1. päeval. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva.
- Calquence monoterapia: 100 mg Calquence'i manustati kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.
- Obinutuzumab pluss kloorambutsiil (GClb): obinutuzumabi ja kloorambutsiili manustati maksimaalselt 6 ravitsükli. 1000 mg obinutuzumabi manustati 1. tsükli 1. ja 2. päeval (100 mg 1. päeval ja 900 mg 2. päeval), edasi 8. ja 15. päeval ning seejärel 1000 mg 2. kuni 6. tsükli 1. päeval. 0,5 mg/kg kloorambutsiili manustati 1. kuni 6. tsükli 1. ja 15. päeval. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva.

Patsiendid stratifitseeriti 17p deletsiooni mutatsiooni staatuse (esinemine vs. puudumine), ECOG sooritusvõime staatuse (0 või 1 vs. 2) ja geograafilise regiooni (Põhja-Ameerika ja Lääne-Euroopa vs. muud) alusel. Pärast haiguse progresseerumise kinnitamist viidi 45 esialgu GClb rühma randomiseeritud

patsienti üle Calquence'i monoterapia rühma. Tabelis 5 on kokku võetud algtaseme demograafilised ja haiguse näitajad uuringupopulatsioonis.

Tabel 5. Algtaseme näitajad uuringus ELEVATE-TN varem mitteravitud KLL-iga patsientidel

Näitaja	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Vanus, aastad; mediaan (vahemik)	70 (41...88)	70 (44...87)	71 (46...91)
Meessoost, %	62	62	59,9
Valge rass, %	91,6	95	93,2
ECOG sooritusvõime staatus 0...1; %	94,4	92,2	94,4
Mediaanaeg haiguse diagnoosimisest (kuud)	30,5	24,4	30,7
Suure kasvajamassiga haigus koos sõlmedega ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Tsütogeneetika / FISH-i kategooria; %			
17p deletsioon	9,5	8,9	9
11q deletsioon	17,3	17,3	18,6
TP53 mutatsioon	11,7	10,6	11,9
Muteerumata IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleksne karüotüüp (≥ 3 normist kõrvalekallet)	16,2	17,3	18,1
Rai staadium; %			
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

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) Calquence + G rühmas võrreldes GClb rühmaga hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) poolt kroonilise lümfoidse leukeemia rahvusvaheline töötoa (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) 2008. aasta kriteeriumite kohaselt, võttes arvesse ka selgitusi raviga seotud lümfotsütoosi osas (Cheson 2012). Pärast 28,3-kuulist mediaanset jälgimisperioodi täheldati Calquence + G rühmas IRC poolt hinnatud PFS-i osas haiguse progressiooni või surma riski 90%-list statistiliselt olulist vähenemist võrreldes GclB rühmaga varem mitteravitud KLL-iga patsientidel. Tabelis 6 on toodud efektiivsuse tulemused.

Tabel 6. Uuringu ELEVATE-TN efektiivsuse tulemused IRC hinnangu kohaselt KLL-iga patsientidel

	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Progressioonivaba elulemus*			
Sündmuste arv (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Haiguse progresseerumine, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Surm (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)

	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Mediaan (95% CI), kuud	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-väärtus	< 0,0001	< 0,0001	-
24 kuu hinnang, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Üldine elulemus^a			
Surm (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Parim üldise ravivastuse määr* (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-väärtus	< 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 = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = ei ole saavutatud; CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega; nPR = osaline nodulaarne ravivastus; PR = osaline ravivastus.

*IRC hinnangu kohaselt

[†]Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil

^a Üldise elulemuse (OS) mediaan ei ole saavutatud kummaski rühmas.

PFS-i tulemused olid Calquence'i monoterapia ja kombinatsioonis obinutuzumabiga sarnased kõigis alarühmades, sealhulgas kõrge riski tunnustega alarühmades. Kõrge riskiga KLL-i patsientide populatsioonis (17p deletsioon, 11q deletsioon, TP53 mutatsioon või mittemuteerunud IGHV) oli PFS-i HR Calquence'i monoterapia ja Calquence'i pluss obinutuzumabi rühmas võrreldes obinutuzumabi pluss kloorambutsiiliga vastavalt 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] ja 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)].

Tabel 7. Uuringu ELEVATE-TN alarühmade analüüs PFS-i osas

	Calquence'i monoterapia			Calquence + G		
	N	Riskitiheduste suhe	95% CI	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuringus osalejad	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17p deletsioon						
Jah	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ei	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 mutatsioon						
Jah	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ei	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17p deletsioon ja/või TP53 mutatsioon						
Jah	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)

Ei	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV mutatsioon						
Muteerunud	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Mittemuteerunud	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
11q deletsioon						
Jah	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ei	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Kompleksne karüotüüp						
Jah	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ei	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Pikaajaliste andmete põhjal oli jälgimisperioodi mediaan Calquence+G rühmas 58,2 kuud, Calquence'i rühmas 58,1 kuud ja GClb rühmas 58,2 kuud. Uurija hinnatud PFS-i mediaani Calquence+G ja Calquence'i monoterapia puhul ei saavutatud ning GClb rühmas oli see 27,8 kuud. Kõige uuemate andmete kogumise hetkeks oli kokku 72 patsienti (40,7%), kes algselt randomiseeriti GClb rühma, vahetanud ravi Calquence'i monoterapia vastu. Üldise elulemuse mediaani ei olnud saavutatud üheski rühmas, kui uuringus kokku oli 76 surmajuhtu: 18 (10,1%) Calquence+G rühmas, 30 (16,8%) Calquence'i monoterapia rühmas ja 28 (15,8%) GClb rühmas.

Tabel 8. Uurija hinnangul põhinevad efektiivsustulemused (ELEVATE-TN) KLL-iga patsientidel

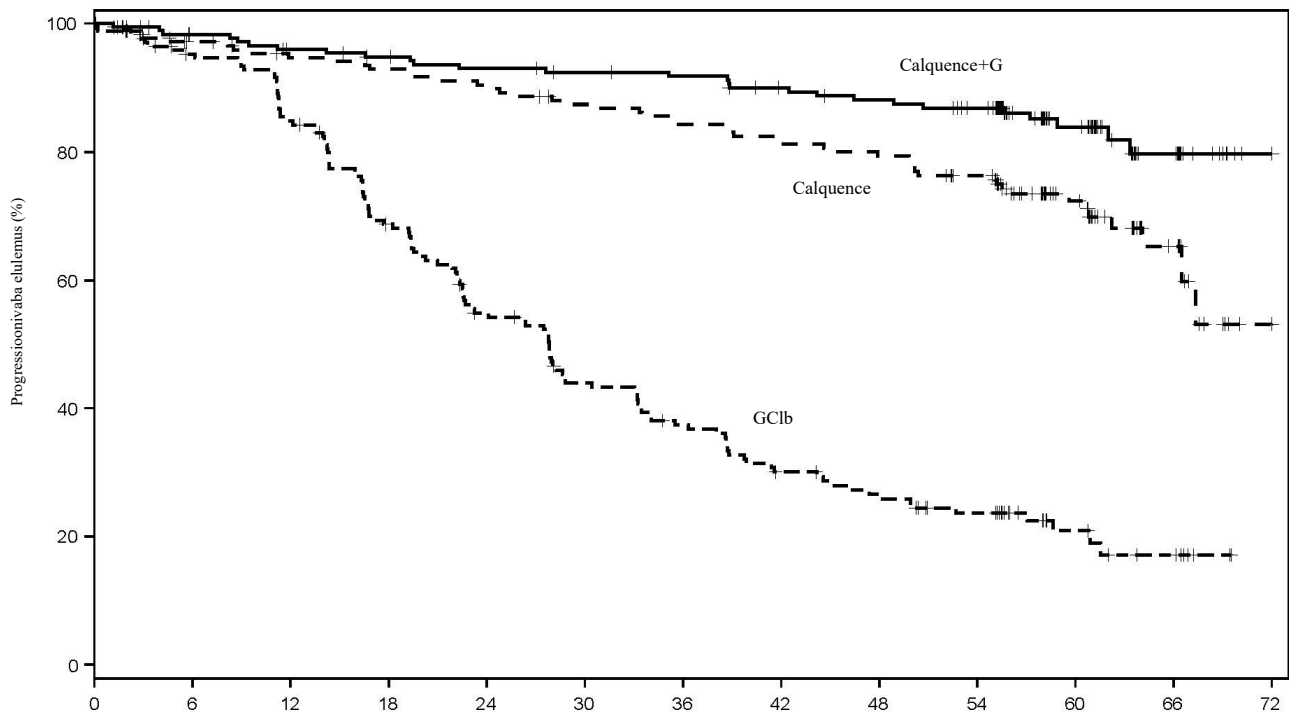
	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Progressioonivaba elulemus			
Juhtude arv (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
Haiguse progresseerumine, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Surmajuhud (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediaan (95% CI), kuud*	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)	-
Üldine elulemus			
Surmajuhud (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = saavutamata.

* 95% usaldusvahemik Kaplani-Meieri hinnangu põhjal.

† Näitaja põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil, kus riskitiheduste suhe (95% CI) stratifitseeriti 17p deletsiooni staatuse (jah vs. ei) järgi

Joonis 1. Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver (ELEVATE-TN) KLL-iga patsientidel (ravikavatsuslik (ITT) populatsioon)



Kuu	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

KLL-iga patsiendid, kes olid varem saanud vähemalt ühe ravikuuri

Calquence'i ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse KLL-i korral hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (ASCEND) 310 patsiendil, kes olid varem saanud vähemalt ühe ravikuuri, mis ei hõlmanud BCL-2 inhibiitoreid või B-rakkude inhibiitoreid. Patsiendid said Calquence'i monoterapiat või uurija valikul idelalisiibi koos rituksimabiga või bendamustiini koos rituksimabiga. Patsiendid võisid uuringus saada tromboosivastaseid ravimeid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes vajasisid antikoagulantravi varfariini või sellega ekvivalentse vitamiin K antagonistiga.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama:

- 100 mg Calquence'i, mida manustati kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või
- uurija valikul:
 - 150 mg idelalisiibi kaks korda ööpäevas kombinatsioonis rituksimabi infusiooniga 375 mg/m² esimese tsükli 1. päeval, millele järgneb 500 mg/m² infusioon iga 2 nädala pärast kuni 4 annust, seejärel iga 4 nädala pärast 3 annust, kokku kuni 8 infusiooni;
 - 70 mg/m² bendamustiini (iga 28-päevase tsükli 1. ja 2. päeval) kombinatsioonis rituksimabiga (375 mg/m² / 500 mg/m²) iga 28-päevase tsükli 1. päeval, kokku kuni 6 tsükli.

Patsiendid stratifitseeriti 17p deletsiooni mutatsiooni staatuse (esinemine vs. mitteesinemine), ECOG sooritusvõime staatuse (0 või 1 vs. 2) ja varasemate ravikuuride arvu (1...3 vs. ≥ 4) alusel. Pärast haiguse progresseerumise kinnitamist viidi 35 patsienti, kes olid esialgu randomiseeritud uurija valikul idelalisiibi

pluss rituksimabi rühma või bendamustiini pluss rituksimabi rühma, üle Calquence'i ravirühma. Tabelis 9 on kokku võetud algtaseme demograafilised ja haiguse näitajad uuringupopulatsioonis.

Tabel 9. KLL-iga patsientide algtaseme näitajad uuringus ASCEND

Näitaja	Calquence'i monoterapia N = 155	Uuriija valikul idelalisiin + rituksimab või bendamustiin + rituksimab N = 155
Vanus, aastad; mediaan (vahemik)	68 (32...89)	67 (34...90)
Meessoost, %	69,7	64,5
Valge rass, %	93,5	91,0
ECOG sooritusvõime staatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediaanaeg haiguse diagnoosimisest (kuud)	85,3	79,0
Suure kasvajamassiga haigus koos sõlmedega \geq 5 cm; %	49,0	48,4
Varem saadud KLL-i ravikuuride mediaanarv (vahemik)	1 (1...8)	2 (1...10)
Varem saadud KLL-i ravikuuride arv; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
\geq 4	10,3	11,6
Tsütogenetika / FISH-i kategooria; %		
17p deletsioon	18,1	13,5
11q deletsioon	25,2	28,4
TP53 mutatsioon	25,2	21,9
Muteerumata IGHV	76,1	80,6
Kompleksne karüotüüp (\geq 3 normist kõrvalekallet)	32,3	29,7
Rai staadium; %		
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

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (IRC) poolt kroonilise lümfoidse leukeemia rahvusvaheline töötoa (IWCLL) 2008. aasta kriteeriumite kohaselt, võttes arvesse ka selgitusi raviga seotud lümfotsütoosi osas (Cheson 2012). Pärast 16,1-kuulist mediaanset jälgimisperioodi täheldati Calquence'i rühmas statistiliselt olulist PFS-i 69% surma või haiguse progresseerumise riski vähenemist. Tabelis 10 on toodud efektiivsuse tulemused. PFS-i Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonisel 2.

Tabel 10. Uuringu ASCEND efektiivsuse tulemused IRC hinnangu kohaselt KLL-iga patsientidel

	Calquence'i monoteeraapia N = 155	Uuriija valikul idelalisiin + rituksimab või bendamustiin + rituksimab N = 155
Progressioonivaba elulemus*		
Sündmuste arv (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Surm (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaan (95% CI), kuud	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-väärtus	< 0,0001	
15 kuu hinnang, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Üldine elulemus^a		
Surm (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Parim üldise ravivastuse määr[*] (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-väärtus	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Ravivastuse kestus (DoR)		
Mediaan (95% CI), kuud	NR	13,6 (11,9; NR)

CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = ei ole saavutatud; CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega; nPR = osaline nodulaarne ravivastus; PR = osaline ravivastus; PD = haiguse progresseerumine.

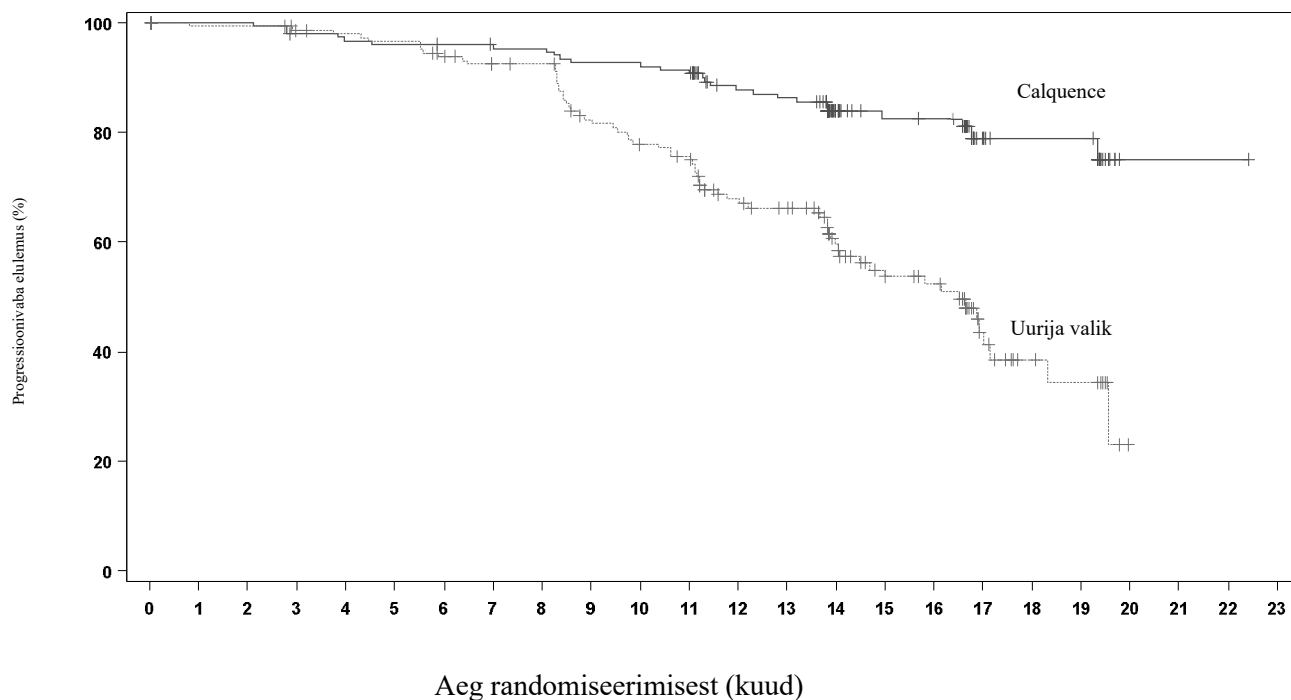
*ICR hinnangu kohaselt.

^a Üldise elulemuse (OS) mediaan ei ole saavutatud kummaski rühmas. P < 0,6089 OS-i osas.

**CRi ja nPR-i väärtused on 0.

[†]Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil

Joonis 2. IRC poolt hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ASCEND KLL-iga patsientidel (ITT populatsioon)



Kuu	Riskiga patsientide arv																							
	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
Uurija valik	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

PFS-i tulemused olid Calquence'i kasutamisel sarnased kõigis alarühmades, sealhulgas kõrge riski tunnustega alarühmades. Kõrge riskiga KLL-i populatsioonis (17p deletsioon, 11q deletsioon, TP53 mutatsioon ja mittemuteerunud IGHV) oli PFS-i HR 0,27 [95% CI (0,17; 0,44)].

Tabel 11. IRC poolt hinnatud PFS-i alarühmade analüüs (uuring ASCEND)

	Calquence'i monoteeraapia		
	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuringus osalejad	155	0,30	(0,19; 0,48)
17p deletsioon			
Jah	28	0,21	(0,07; 0,68)
Ei	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 mutatsioon			
Jah	39	0,24	(0,11; 0,56)
Ei	113	0,33	(0,20; 0,57)
17p deletsioon või TP53 mutatsioon			
Jah	45	0,21	(0,09; 0,48)
Ei	108	0,36	(0,21; 0,61)
IGHV mutatsioon			
Muteerunud	33	0,32	(0,11; 0,94)
Mittemuteerunud	118	0,32	(0,19; 0,52)
11q deletsioon			
Jah	39	0,28	(0,11; 0,70)
Ei	116	0,31	(0,19; 0,53)

	Calquence'i monoterapia		
	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kompleksne kariotüüp			
Jah	50	0,32	(0,16; 0,63)
Ei	97	0,23	(0,12; 0,44)

Lõpliku analüüsi ajal, kui mediaanne jälgimisperiood oli 46,5 kuud Calquence'i rühmas ja 45,3 kuud IR/BR-i rühmas, täheldati Calquence'i rühma patsientidel uurija hinnatud haiguse progresseerumise või surma riski 72%-list vähenemist. Calquence'i rühmas ei olnud uurija hinnatud PFS-i mediaani veel saavutatud ja IR/BR-i rühmas oli see 16,8 kuud. Tabelis 12 on toodud efektiivsuse tulemused uurija hinnangul. Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 3.

Tabel 12. Uuringu ASCEND lõpliku analüüsi efektiivsuse tulemused uurija hinnangul KLL-iga patsientidel

	Calquence'i monoterapia N = 155	Uurija valikul idelalisiin + rituksimab või bendamustiin + rituksimab N = 155
Progressioonivaba elulemus*		
Sündmuste arv (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Surm (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediaan (95% CI), kuud	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Üldine elulemus^a		
Surm (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

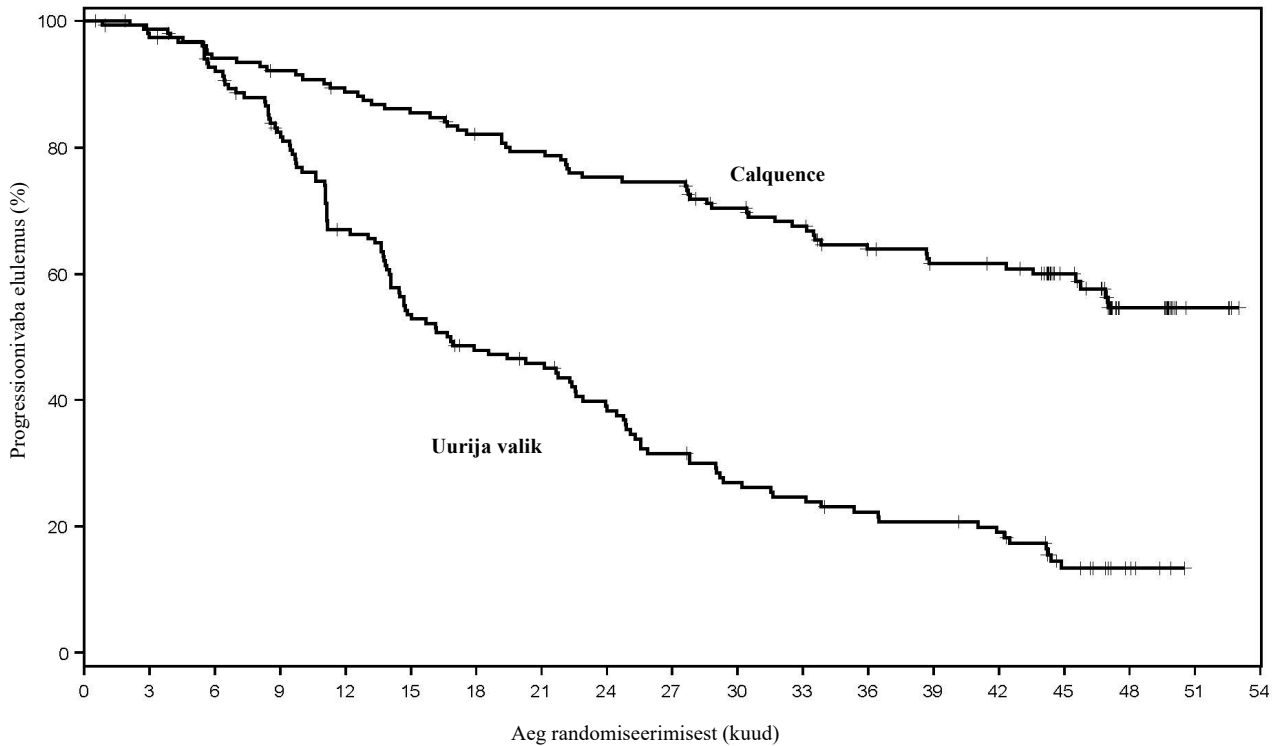
CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = ei ole saavutatud; PD = haiguse progresseerumine.

*Uurija hinnangul.

^a Üldise elumuse (OS) mediaan ei ole saavutatud kummaski rühmas. OS osas P = 0,0783.

[†]Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil.

Joonis 3. Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver KLL-i patsientidel uuringu ASCEND lõppanalüüsil.



Kuu	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
Uurija valik	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Uuringu lõppanalüüsil olid uurija hinnatud PFS-i tulemused Calquence'i kasutamisel sarnased kõigis alarühmades, kaasa arvatud kõrge riski tunnustega alarühmades, ning kooskõlas esmase analüüsiga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Calquence'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste populatsioonis kõikide alarühmade kohta KLL-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Akalabrutiniibi ja selle aktiivse metaboliidi ACP-5862 farmakokineetikat (FK) uuriti tervetel ja B-rakuliste kasvajatega patsientidel. Akalabrutiniibi farmakokineetika on proportsionaalne annusega ja nii akalabrutiniibi kui ka ACP-5862 farmakokineetika on peaaegu lineaarne annuste vahemikus 75...250 mg. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimine näitab, et akalabrutiniibi ja ACP-5862 farmakokineetika on erinevate B-rakuliste kasvajatega patsientidel sarnane. Soovitatava annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas oli akalabrutiniibi püsikontsentratsiooni staadiumi aja-kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC_{24h}) geomeetriline keskmine ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) B-rakuliste kasvajatega patsientidel vastavalt 1679 ng•h/ml ja 438 ng/ml ning ACP-5862 korral vastavalt 4166 ng•h/ml ja 446 ng/ml.

Imendumine

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T_{max}) oli akalabrutiniibil 0,5...1,5 tundi ja ACP-5862-l 1 tund. Calquence'i absoluutne biosaadavus oli 25%.

Toidu mõju akalabrutiniibi imendumisele

Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ühekordselt akalabrutiniibi 75 mg annus koos rohke rasvasisalduse ja suure kalorsusega toiduga (umbes 918 kalorit; 59 grammi süsivesikuid, 59 grammi rasvu ja 39 grammi valke), ei leitud muutusi keskmise AUC osas võrreldes tühja kõhu tingimustes võetud ravimiga. C_{max} vähenes 69% ja T_{max} -i saabumine hilines 1...2 tundi.

Jaotumine

Inimese vereplasma valkudega seondus mõõduvalt 99,4% akalabrutiniibist ja 98,8% ACP-5862-st. Keskmise vere/plasma suhe *in vitro* oli akalabrutiniibil 0,8 ja ACP-5862-l 0,7. Keskmise püsikontsentratsiooni staadiumi jaotusruumala (V_{ss}) oli akalabrutiniibil ligikaudu 34 l.

Biotransformatsioon/metabolism

In vitro metaboliseerub akalabrutiniib peamiselt CYP3A ensüümide vahendusel ning vähemal määral konjugeerimise teel glutatiooniga ja amiidide hüdrolyüüsi teel. Peamine metaboliit plasmas oli ACP-5862, mis metaboliseerus edasi eelkõige CYP3A vahendatud oksüdeerimise teel, kusjuures ekspositsiooni (AUC) geomeetiline keskmine oli ligikaudu 2...3 korda suurem kui akalabrutiniibi ekspositsioon. BTK inhibeerimise aspektist on ACP-5862 tugevus ligikaudu 50% väiksem kui akalabrutiniibil.

In vitro uuringud näitavad, et akalabrutiniib ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ega UGT2B7, ja ei ole tõenäoline, et ta mõjutaks nimetatud CYP ensüümide substraatide kliirensit.

In vitro uuringud näitavad, et ACP-5862 ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ega UGT2B7, ja ei ole tõenäoline, et ta mõjutaks nimetatud CYP ensüümide substraatide kliirensit.

Mõju transportvalkudele

In vitro uuringud näitavad, et akalabrutiniib ja ACP-5862 on P-gp ning BCRP substraadid. Samaaegne manustamine koos BCRP inhibiitoritega ei põhjusta tõenäoliselt kliiniliselt olulisi koostoimeid. Samaaegsel manustamisel koos OATP1B1/1B3 inhibiitoriga (600 mg rifampiini ühekordne annus) suurenesid akalabrutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 1,2 korda ning 1,4 korda (N = 24, terved vabatahtlikud), mis ei ole kliiniliselt oluline.

Akalabrutiniib ja ACP-5862 ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures P-gp-d, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ega MATE2-K-d. Akalabrutiniib võib kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures inhibeerida soole BCRP-d, samas kui ACP-5862 võib inhibeerida MATE1 (vt lõik 4.5). Akalabrutiniib ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures MATE1, samas kui ACP-5862 ei inhibeeri BCRP-d.

Eritumine

100 mg akalabrutiniibi ühekordse suukaudse annuse annustamise järel oli akalabrutiniibi lõplik eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 1...2 tundi. Aktiivse metaboliidi ACP-5862 $t_{1/2}$ oli umbes 7 tundi.

Keskmine näiv kliirens (CL/F) B-rakuliste kasvajatega patsientidel suukaudse manustamise korral oli 134 l/h akalabrutiniibil ja 22 l/h ACP-5862-l.

Pärast 100 mg radioaktiivselt märgistatud [¹⁴C] akalabrutiniibi ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele oli 84% annusest kindlakstehtav väljaheites ja 12% uriinis ning vähem kui 2% annusest eritus muutumatul kujul akalabrutiniibina.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni FK analüüsi alusel ei olnud vanusel (> 18-aastased patsiendid), sool, rassil (valgenahaline, afroameerika) ega kehakaalul kliiniliselt olulist mõju akalabrutiniibi ja selle aktiivse metaboliidi ACP-5862 farmakokineetikale.

Lapsed

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole Calquence'iga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Akalabrutiniibi eritumine neerude kaudu on minimaalne. Neerukahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetilist uuringut läbi viidud.

Populatsiooni FK analüüsis ei täheldatud 408-l kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritaval (eGFR vahemikus 60...89 ml/min/1,73 m² hinnatuna MDRD alusel) ja 109-l mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritaval (eGFR vahemikus 30...59 ml/min/1,73 m²) kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetika osas võrreldes 192 normaalse neerufunktsiooniga uuritavaga (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Akalabrutiniibi farmakokineetikat ei ole uuritud raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (eGFR < 29 ml/min/1,73 m²) või dialüüsravi vajava neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel kreatiniinisaldus ületas vastava ravivastuse normväärtust enam kui 2,5 korda (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Akalabrutiniib metaboliseerub maksas. Spetsiaalsetes uuringutes maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel oli akalabrutiniibi ekspositsioon (AUC) normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel (n = 6) võrreldes kerge (n = 6; Child-Pugh' klass A), mõõduka (n = 6; Child-Pugh' klass B) ning raske (n = 8; Child-Pugh' klass C) maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatega suurenenud vastavalt 1,9 korda, 1,5 korda ja 5,3 korda. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel ei olnud ravimite eritumise võimet iseloomustavate näitajate sisaldus olulisel määral muutunud, mistõttu mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse mõju oli selles uuringus tõenäoliselt alahinnatud. Populatsiooni FK analüüsi alusel ei leitud kliiniliselt olulist erinevust kerge (n = 79) ega mõõduka (n = 6) maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel (üldbilirubiini sisaldus 1,5...3 korda üle normi ülempiiri koos mis tahes ASAT sisaldusega) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega (n = 613) (üldbilirubiini ja ASAT sisaldus normi piires) (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusuuringuid ei ole akalabrutiniibiga läbi viidud.

Genotoksilisus/mutageensus/fototoksilisus

Akalabrutiniib ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni testis, *in vitro* kromosomaalsete aberratsioonide testis ega *in vivo* hiire luuüdi mikrotuumade testis.

Tuginedes fototoksilisuse analüüsidele, milles kasutati *in vitro* 3T3 rakuliini, on akalabrutiniibil inimestele madal fototoksilisuse risk.

Korduvtoksilisus

Rottidel leiti kõigi annusetasemete juures minimaalsed kuni kerge raskusastmega mikroskoopilised muutused kõhunäärmes (Langerhansi saarekeste hemorraagia/pigmentatsioon/põletik/fibroos). Kuni 6-kuulise kestusega uuringutes rottidel, mille käigus kasutati täheldatavat ebasoodsat toimet mitteavaldavat annust (*No Observed Adverse Effect level*, NOAEL) 30 mg/kg ööpäevas, leiti minimaalsed või kerge raskusastmega muutused neerudes (neerutuubulite basofiilia, regeneratsioon ja põletik). Keskmised ekspositsioonid (AUC) NOAEL-i annuste juures olid isastel ja emastel rottidel vastavalt 0,6 ja 1,0 kliinilisest ekspositsioonist soovitatava annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas. Vähim täheldatavat ebasoodsat toimet avaldav annus (*Lowest Adverse Observed Effect Level*, LOAEL), mille korral leiti pöörduvad muutused neerudes (möödukas neerutuubulite degeneratsioon) ja maksas (üksikute hepatotsüütide nekroos), oli pikaajalise manustamise uuringus rottidel 100 mg/kg ööpäevas. Selle korral oli ekspositsioon 4,2 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon soovitatava annuse juures 100 mg kaks korda ööpäevas. Üheksa kuud väldanud uuringutes koertel oli NOAEL 10 mg/kg ööpäevas, mis vastab ekspositsioonile, mis ületab kolm korda kliinilist AUC-d soovitatava annustamise korral. Annuse korral 30 mg/kg ööpäevas koertel (ületab kliinilist AUC-d 9 korda) täheldati minimaalset neerutuubulite degeneratsiooni, põrna kaalu kerget vähenemist, mööduvat minimaalset või vähest erütrotsüütide massi vähenemist ning ALT ja ALP sisalduse suurenemist. Annuste korral, mis ületasid maksimaalset talutavat annust, täheldati nendel loomadel, kes uuringute ajal surid, südame toksilisust (südamelihase hemorraagia, põletik ja nekroos rottidel ning perivaskulaarne/vaskulaarne põletik koertel). Ekspositsioonid rottidel ja koertel, kel täheldati kardiotoxilisust, ületasid kliinilist AUC-d vastavalt vähemalt 6,8 ja 25 korda. Südame muutuste pöörduvust ei saanud hinnata, sest neid täheldati üksnes maksimaalset talutavat annust ületavate annuste korral.

Reproduktsioonitoksilisus

Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud toimeid viljakusele ekspositsioonide korral, mis ületasid kliinilist AUC-d soovitatavate annuste korral vastavalt 10 ja 9 korda.

Tiinetel rottidel ei leitud toimeid embrüo ja loote arengule ega elulemusele ekspositsioonide korral, mis ületasid ligikaudu 9 korda AUC-d patsientidel soovitatava annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas. Kahe reproduktsiooniuringus rottidel täheldati düstookiat (pikaajaline/raske sünnitus) ekspositsiooni korral, mis ületas > 2,3 korda kliinilist ekspositsiooni annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas. Akalabrutiniib ja selle aktiivne metaboliit tehti kindlaks roti loote vereplasmas. Akalabrutiniib ja selle aktiivne metaboliit eritusid lakteerivate rottide piima.

Loote kehakaalu langust ja hilinevad luustumist täheldati embrüofetaalses uuringus tiinetel küülikutel ekspositsiooni juures, mis põhjustas toksilisi toimeid emasloomale ja mis oli 2,4 korda suurem kui AUC inimesel soovitatavate annuste korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumitärklisglükolaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)

Trükivärv

Šellak
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool (E1520)
Ammooniumhüdrosiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinim/alumiiniumblistrid päikese ja kuu sümbolitega, mis sisaldavad 6 või 8 kõvakapslit. Pappkarbis on 56 või 60 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Calquence 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg akalabrutiniibi (akalabrutiniibmaleaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranž ovaalne kaksikkumer tablett suurusega 7,5 x 13 mm, mille ühel küljel on pimetrukis „ACA 100“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Calquence monoteerapiana või kombinatsioonis obinutuzumabiga on näidustatud varem ravimata kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga täiskasvanud patsientide raviks.

Calquence monoteerapiana on näidustatud kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga täiskasvanud patsientidele, kes on varem saanud vähemalt ühe ravikuuri.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 100 mg akalabrutiniibi kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele koguannusele 200 mg). Obinutuzumabi soovitatavat annust vaadake obinutuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste manustamise intervall on ligikaudu 12 tundi.

Ravi Calquence'iga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimed

Tabelis 1 on esitatud soovitused Calquence'i annuse kohandamiseks ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete korral.

Tabel 1. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete esinemisel*

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime teke	Annuse muutmine (Algannus = 100 mg ligikaudu iga 12 tunni tagant)
3. raskusastme trombotsütopeenia koos verejooksuga 4. raskusastme trombotsütopeenia või 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 7 päeva ≥ 3 . raskusastme mittehematoloogilised toksilisused	Esimene ja teine	Katkestada ravi Calquence'iga Kui toksilisus on vähenenud 1. raskusastmeni või algtasemeni, võib taasalustada ravi Calquence'iga annuses 100 mg ligikaudu iga 12 tunni tagant.
	Kolmas	Katkestada ravi Calquence'iga Kui toksilisus on vähenenud 1. raskusastmeni või algtasemeni, võib taasalustada ravi Calquence'iga vähendatud annuses 100 mg üks kord ööpäevas.
	Neljas	Lõpetada ravi Calquence'iga

*Kõrvaltoimete raskusastet on hinnatud riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite versiooni 4.03 alusel (National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Koostoimed

Tabelis 2 on esitatud soovitused Calquence'i kasutamise kohta koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega (vt lõik 4.5).

Tabel 2. Kasutamine koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega

	Samal ajal manustatav ravimpreparaat	Calquence'i soovitatav kasutamine
CYP3A inhibiitorid	Tugev CYP3A inhibiitor	Vältida samaaegset kasutamist. Kui selliseid inhibiitoreid kasutatakse lühikest aega (näiteks infektsioonivastased ravimid kuni seitsme päeva vältel), katkestada ravi Calquence'iga.
	Mõõdukas CYP3A inhibiitor	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Mõõdukate CYP3A inhibiitorite kasutamisel jälgida patsiente hoolikalt kõrvaltoimete suhtes.
	Nõrk CYP3A inhibiitor	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
CYP3A indutseerijad	Tugev CYP3A indutseerija	Vältida samaaegset kasutamist.

Akalabrutiniibi tablette võib manustada koos maohappe sisaldust vähendavate ravimitega (prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptorite antagonistid, antatsiidid), erinevalt akalabrutiniibi kapslitest, mille omastamine on häirunud, kui neid manustada koos happesisaldust vähendavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Annuse vahelejäämine

Patsienti tuleb juhendada, et kui Calquence'i võtmise ajast on möödunud üle 3 tunni, tuleb järgmine annus võtta tavapärasel ajal. Calquence'i kahekordset annust ei tohi võtta, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel kasutamise kohta spetsiaalsed uuringud puuduvad. Kliinilistes uuringutes raviti kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsiente Calquence'iga. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens > 30 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Vajalik on adekvaatne hüdreerimine ja seerumi kreatiniinisalduse regulaarne jälgimine. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb Calquence'i manustada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid. Patsienti tuleb toksilisuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida. Andmed dialüüsravi saavate raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A, Child-Pugh' klass B või üldbilirubiini sisaldus vahemikus 1,5...3 korda üle normi ülempiiri [*upper limit of normal*, ULN] koos mis tahes ASAT väärtusega) ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiente toksilisuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida. Calquence'i kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C või üldbilirubiini sisaldus > 3 korda üle normi ülempiiri koos mis tahes ASAT väärtusega) ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Raske südamehaigus

Calquence'i kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud raske kardiovaskulaarse haigusega patsiente.

Lapsed

Calquence'i ohutus ja efektiivsus ei ole lastel ega noorukitel vanuses 0...18 aastat tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Calquence on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb neelata alla tervelt koos veega iga päev umbes samal ajal koos toiduga või ilma (vt lõik 4.5). Tablette ei tohi närida, purustada, lahustada ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud verejookse, sealhulgas kesknärvisüsteemi ja seedetrakti verejookse, millest mõni juht on lõppenud surmaga. Verejooksud tekkisid nii trombotsütopeeniaga kui ka trombotsütopeeniata patsientidel. Enamasti olid verejooksud kerged, väljendudes verevalumite ja täppverevalumitena (vt lõik 4.8).

Verejooksude tekkemehhanism ei ole päris selge.

Antitrombootilist ravi saavatel patsientidel võib verejooksu risk olla suurem. Antitrombootilist ravi saavatel patsientidel tuleb Calquence'i kasutamisel olla ettevaatlik ja samaaegse ravi vajaduse korral kaaluda täiendavat jälgimist verejooksu nähtude suhtes. Varfariini või teisi vitamiini K antagonistide ei tohi manustada samal ajal Calquence'iga.

Calquence'i kasutamise katkestamisel vähemalt 3 päevaks enne ja pärast kirurgilisi operatsioone tuleb kaaluda riski/kasu suhet.

Infektsioonid

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud raskeid infektsioone (bakteriaalsed, viiruslikud või seeninfektsioonid), millest mõni on lõppenud surmaga. Selliseid infektsioone on täheldatud enamasti ilma 3. või 4. raskusastme neutropeeniata; neutropeeniaga seotud infektsioone on esinenud 1,9% patsientidest. On täheldatud B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsioone ja *herpes zoster*'i viiruse (HZV) reaktiveerumist, aspergilloosi ning progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.8).

Viiruse reaktiveerumine

Calquence'i saavatel patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruse reaktiveerumise juhtudest. Enne ravi alustamist Calquence'iga tuleb kindlaks teha B-hepatiidi viiruse (HBV) staatus. Kui patsiendil esineb positiivne B-hepatiidi seroloogiline leid, tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste spetsialistiga ning patsienti tuleb jälgida ja käsitleda kohalike meditsiiniliste standardite kohaselt, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

Calquence'i kasutamisel patsientidel, kes on varem või samal ajal saanud immunosupressiivset ravi, on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiast (PML) juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Uute või halvenenud neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomite tekkimisel patsiendil peavad arstid diferentsiaaldiagnostikas arvestama ka PML-i võimalusega. PML-i kahtluse korral tuleb läbi viia kohased diagnostilised uuringud ja ravi Calquence'iga katkestada kuni PML-i esinemise välistamiseni. Kahtluse korral tuleb kaaluda patsiendi suunamist neuroloogi juurde, samuti rakendada vajalikke meetodeid PML-i diagnoosimiseks, sealhulgas MRT uuring eelistatavalt koos kontrastainega, tserebrospinaalvedeliku uurimine inimese JC-viiruse DNA suhtes ja korduvad neuroloogilised hindamised.

Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk oportunistlike infektsioonide tekkimiseks, tuleb kaaluda profülaktilise ravi kasutamist kohaliku ravistandardi järgi. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni sümptomite suhtes ja vajadusel ravida vastavalt meditsiinilisele näidustusele.

Tsütopeeniad

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud ravi ajal tekkinud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, aneemiat ja trombotsütopeeniat. Ravi käigus on vajalik jälgida vererakkude arvu (vt lõik 4.8).

Teine primaarne kasvaja

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud teisi primaarseid kasvajaid, sealhulgas naha- ja mitte-nahavähki. Nahavähist on teatatud sageli. Patsiente tuleb jälgida nahavähi tekkimise suhtes ja soovitada neil ennast kaitsta päikesekiirguse eest (vt lõik 4.8).

Kodade virvendus

Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti Calquence'i monoterapiaga või kombinatsioonis obinutuzumabiga, on esinenud kodade virvendust/laperdust. Jälgige patsiente kodade virvenduse ja kodade laperduse sümptomite suhtes (näiteks palpitatsioonid, uimasus, süngoop, valu rindkeres, düspnoe) ning tehke meditsiinilise näidustuse korral EKG (vt lõigud 4.5 ja 4.2). Patsiente, kellel tekib ravi ajal Calquence'iga kodade virvendus, tuleb põhjalikult hinnata trombemboolilise haiguse riski suhtes. Patsientidel, kellel on suur risk trombemboolia tekkeks, tuleb kaaluda rangelt kontrollitud antikoagulantravi ja Calquence'ile alternatiivset ravi.

Teised ravimid

Tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegne manustamine koos Calquence'iga võib suurendada akalabrutiniibi ekspositsiooni ja seeläbi suurendada toksilisuse riski. Teiselt poolt võib tugevate CYP3A indutseerijate samaaegne manustamine vähendada akalabrutiniibi ekspositsiooni ja seeläbi vähendada ravi efektiivsust. Seetõttu tuleb võimaluse korral vältida samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A inhibiitoritega. Kui selliseid inhibiitoreid kasutatakse lühikest aega (näiteks infektsioonivastaseid ravimeid kuni seitsme päeva vältel), siis tuleb ravi Calquence'iga katkestada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes, kui samal ajal kasutatakse mõõdukat CYP3A inhibiitorit (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida võimaliku efektiivsuse puudumise tõttu.

Calquence sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Akalabrutiniib ja tema peamine metaboliit metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 ensüümi 3A4 (CYP3A4) poolt ning mõlemad on P-gp ja rinnavähi resistentsuse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraatideks.

Toimeained, mis võivad suurendada akalabrutiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A/P-gp inhibiitorid

Samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A/P-gp inhibiitoriga (200 mg itrakonasooli üks kord ööpäevas 5 päeva vältel) tervetele vabatahtlikele (N = 17) suurenesid akalabrutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 3,9 ning 5,0 korda.

Samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A/P-gp inhibiitoritega tuleb vältida. Kui tugevaid CYP3A/P-gp inhibiitoreid (näiteks ketokonasool, konivaptaan, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ritonaviir, telapreviir, posakonasool, vorikonasool) kasutatakse lühikest aega, tuleb ravi Calquence'iga katkestada (vt lõik 4.2).

Samaaegne manustamine koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (400 mg flukonasooli ühekordse annusena või 200 mg isavukonasooli korduvannusena 5 päeva vältel) tervetel vabatahtlikel suurendas akalabrutiniibi C_{max} ja AUC 1,4 kuni 2 korda, samal ajal kui aktiivse metaboliidi ACP-5862 C_{max} ja AUC vähenesid 0,65 kuni 0,88 korda võrreldes akalabrutiniibi eraldi manustamisega. Kombinatsioonis mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik. Jälgida patsiente hoolikalt kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.2).

Toimeained, mis võivad vähendada akalabrutiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A indutseerijad

Samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A indutseerijaga (600 mg rifampitsiini üks kord ööpäevas 9 päeva vältel) tervetele vabatahtlikele (N = 24) vähenesid akalabrutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 68% ning 77%.

Samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A aktiivsuse indutseerijatega (näiteks fenütoiin, rifampitsiin, karbamasepiin) tuleb vältida. Vältida tuleb samaaegset kasutamist koos naistepunaga, mis võib ennustamatult vähendada akalabrutiniibi plasmakontsentratsiooni.

Maohappe sisaldust vähendavad ravimid

Akalabrutiniibi 100 mg tableti samaaegsel manustamisel koos prootonpumba inhibiitoriga (20 mg rabeprasooli kaks korda ööpäevas 3 päeva vältel) ei täheldatud akalabrutiniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Akalabrutiniibi tablette võib manustada koos maohappe sisaldust vähendavate ravimitega (prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid, antatsiidid), erinevalt akalabrutiniibi kapslitest, mille omastamine on häirunud, kui neid manustada koos happesisaldust vähendavate ravimitega.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib Calquence'i mõjutada

CYP3A substraadid

In vitro andmete alusel ei saa välistada võimalust, et akalabrutiniib on sooles CYP3A4 inhibiitor ja võib suurendada sooles CYP3A metabolismi suhtes tundlike CYP3A4 substraatide ekspositsiooni. Akalabrutiniibi samaaegsel kasutamisel koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (näiteks tsüklosporiin, ergotamiin, pimosiid) tuleb olla ettevaatlik.

Akalabrutiniibi mõju CYP1A2 substraatidele

In vitro uuringute andmed näitavad, et akalabrutiniib indutseerib CYP1A2. Akalabrutiniibi samaaegne manustamine koos CYP1A2 substraatidega (näiteks teofülliin, kofeiin) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Akalabrutiniibi ja tema aktiivse metaboliidi ACP-5862 mõju ravimite transpordisüsteemile

Akalabrutiniib võib suurendada samal ajal manustatavate BCRP substraatide (näiteks metotreksaat) ekspositsiooni soole BCRP inhibeerimise teel (vt lõik 5.2). Selleks, et vähendada võimalikku koostoimet seedetraktis, tuleb suukaudselt manustatavaid kitsa terapeutilise vahemikuga BCRP substraate, näiteks metotreksaati, võtta vähemalt 6 tundi enne või pärast akalabrutiniibi.

ACP-5862 võib suurendada samal ajal manustatavate MATE1 substraatide (näiteks metformiin) ekspositsiooni MATE1 inhibeerimise teel (vt lõik 5.2). Patsiente, kes kasutavad Calquence'iga samal ajal ravimeid, mis võivad sõltuda MATE1-st (nt metformiin), tuleb hoolikalt jälgida võimaliku talutavuse muutuse osas, sest kaasuva ravimi ekspositsioon Calquence ravi ajal võib suurened.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada, et nad väldiksid rasestumist ravi ajal Calquence'iga.

Rasedus

Kliinilised andmed akalabrutiniibi kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on piiratud. Loomkatsete andmetel võib kokkupuude akalabrutiniibiga raseduse ajal olla lootele ohtlik. Rottidel on täheldatud düstookiat (raske või pikaajaline sünnitus) ning tiinetele jänestele manustamist seostati loote kasvu pidurdumisega (vt lõik 5.3).

Calquence'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliinilise seisundi tõttu on vajalik ravi akalabrutiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas akalabrutiniib eritub inimese rinnapiima. Puuduvad andmed akalabrutiniibi toime kohta rinnapiima saavale lapsele või rinnapiima tekkele. Akalabrutiniib ja selle aktiivne metaboliit erituvad lakteerivate rottide piima. Ohtu rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Imetavatele emadele tuleb soovitada mitte toita last rinnaga ravi ajal Calquence'iga ja 2 päeva vältel pärast viimase annuse võtmist.

Fertiilsus

Calquence'i mõju kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Akalabrutiniibi mittekliinilises uuringus ei leitud kahjulikke toimeid isaste ja emaste rottide fertiilsuse näitajatele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Calquence ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on ravi ajal akalabrutiniibiga teatatud väsimusest ja uimasusest, mistõttu patsientidele, kellel need sümptomid esinevad, tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui sümptomid kaovad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kokku 1040 patsiendil, keda raviti Calquence'i monoterapiaga, olid kõige sagedamad ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed infektsioonid (66,7%), peavalu (37,8%), kõhulahtisus (36,7%), verevalumid

(34,1%), lihaste ja luustiku valu (33,1%), iiveldus (21,7%), väsimus (21,3%), köha (21%) ja lööve (20,3%). Kõige sagedamini teatatud ($\geq 5\%$) ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid infektsioonid (17,6%), leukopeenia (14,3%), neutropeenia (14,2%) ja aneemia (7,8%).

Kokku 223 patsiendil, keda raviti Calquence'i kombinatsioonraviga, olid kõige sagedamad ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed infektsioonid (74%), lihaste ja luustiku valu (44,8%), kõhulahtisus (43,9%), peavalu (43%), leukopeenia (31,8%), neutropeenia (31,8%), köha (30,5%), väsimus (30,5%), liigesevalu (26,9%), iiveldus (26,9%), uimasus (23,8%) ja kõhukinnisus (20,2%). Kõige sagedamini teatatud ($\geq 5\%$) ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid leukopeenia (30%), neutropeenia (30%), infektsioonid (21,5%), trombotsütopeenia (9%) ja aneemia (5,8%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kliinilistes uuringutes, mille käigus said patsiendid Calquence'i hematoloogiliste kasvajatate raviks, on teatatud allpool nimetatud kõrvaltoimetest. Ravi mediaankestus Calquence'iga oli ühendatud andmekogus 26,2 kuud.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras – kõige sagedam kõrvaltoime esimesena. Kõrvaltoimete esinemissageduse määramisel on kasutatud järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed* hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti akalabrutiniibi monoterapiaga (n = 1040)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE raskusastmed)	CTCAE ≥ 3 . raskusastme esinemissagedus [†]
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage (22%)	0,8%
	Sinusiit	Väga sage (10,7%)	0,3%
	Pneumoonia	Sage (8,7%)	5,1%
	Kuseteede infektsioon	Sage (8,5%)	1,5%
	Nasofarüngiit	Sage (7,4%)	0%
	Bronhiit	Sage (7,6%)	0,3%
	Herpesviiruse infektsioonid [†]	Sage (5,9%)	0,7%
	<i>Aspergillus</i> 'e infektsioonid [†]	Aeg-ajalt (0,5%)	0,4%
	B-hepatiidi reaktivatsioon	Aeg-ajalt (0,1%)	0,1%

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	Teine primaarne kasvaja [†]	Väga sage (12,2%)	4,1%
	Mittemelanoomne naha pahaloomuline kasvaja [†]	Sage (6,6%)	0,5%
	Teine primaarne kasvaja, välja arvatud mittemelanoomne nahakasvaja [†]	Sage (6,5%)	3,8%
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia [†]	Väga sage (15,7%)	14,2%
	Aneemia [†]	Väga sage (13,8%)	7,8%
	Trombotsütopeenia [†]	Sage (8,9%)	4,8%
	Lümfotsütoos	Aeg-ajalt (0,3%)	0,2%
Ainevahetus- ja toitumishäired	Tuumori lüüsi sündroom [±]	Aeg-ajalt (0,5%)	0,4%
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (37,8%)	1,1%
	Pearinglus	Väga sage (13,4%)	0,2%
Südame häired	Kodade virvendus/laperdus [†]	Sage (4,4%)	1,3%
Vaskulaarsed häired	Verevalum [†]	Väga sage (34,1%)	0%
	Kontusioon	Väga sage (21,7%)	0%
	Täppverevalumid	Väga sage (10,7%)	0%
	Ekhümoosid	Sage (6,3%)	0%
	Verejooks/verevalum [†]	Väga sage (12,6%)	1,8%
	Seedetrakti verejooks	Sage (2,3%)	0,6%
Intrakraniaalne verejooks	Sage (1%)	0,5%	
	Hüpertensioon [†]	Sage (7,6%)	3,5%
	Ninaverejooks	Sage (7%)	0,3%
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (36,7%)	2,6%
	Iiveldus	Väga sage (21,7%)	1,2%
	Kõhukinnisus	Väga sage (14,5%)	0,1%
	Oksendamine	Väga sage (13,3%)	0,9%
	Kõhuvalu [†]	Väga sage (12,5%)	1%
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [†]	Väga sage (20,3%)	0,6%
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu [†]	Väga sage (33,1%)	1,5%
	Liigesevalu	Väga sage (19,1%)	0,7%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage (21,3%)	1,7%
	Asteenial	Sage (5,3%)	0,8%

Uuringud[¶] (Leiud põhinevad uuringu tulemustel)	Hemoglobiinisalduse vähenemine [§]	Väga sage (42,6%)	10,1%
	Neutrofiilide absoluutarvu vähenemine [§]	Väga sage (41,8%)	20,7%
	Trombotsüütide arvu vähenemine [§]	Väga sage (31,1%)	6,9%

*Riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (NCI CTCAE), versioon 4.03.

[†]Hõlmab mitut kõrvaltoime terminit.

[±]Uuringus ASCEND täheldati akalabrutiniibi rühmas ühte ravimist põhjustatud tuumori lüüsi sündroomi juhtu.

[§]Tähistab laboratoorsete leidude sagedust, mitte teatatud kõrvaltoimete oma.

[¶]Esitatud CTCAE raskusastmete väärtustena.

Tabel 4. Kõrvaltoimed* hematoloogiliste kasvajatega patsientidel, keda raviti akalabrutiniibi kombinatsioonraviga (n = 223)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE raskusastmed)	CTCAE ≥ 3. raskusastme esinemissagedus [†]
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage (31,4%)	1,8%
	Sinusiit	Väga sage (15,2%)	0,4%
	Nasofarüingiit	Väga sage (13,5%)	0,4%
	Kuseteede infektsioon	Väga sage (13%)	0,9%
	Pneumoonia	Väga sage (10,8%)	5,4%
	Bronhiit	Sage (9,9%)	0%
	Herpesviiruse infektsioonid [†]	Sage (6,7%)	1,3%
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	Aeg-ajalt (0,4%)	0,4%
	B-hepatiidi reaktivatsioon	Aeg-ajalt (0,9%)	0,1%
	<i>Aspergillus</i> 'e infektsioonid [†]	Väga harv (0%)	0%
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	Teine primaarne kasvaja [†]	Väga sage (13%)	4,0%
	Mittemelanoomne naha pahaloomuline kasvaja [†]	Sage (7,6%)	0,4%
	Teine primaarne kasvaja, välja arvatud mittemelanoomne nahakasvaja [†]	Sage (6,3%)	3,6%
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia [†]	Väga sage (31,8%)	30%
	Trombotsütopeenia [†]	Väga sage (13,9%)	9%
	Aneemia [†]	Väga sage (11,7%)	5,8%
	Lümfotsütoos	Aeg-ajalt (0,4%)	0,4%

Ainevahetus- ja toitumishäired	Tuumori lüüsi sündroom [‡]	Aeg-ajalt (1,8%)	1,3%
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (43%)	0,9%
	Pearinglus	Väga sage (23,8%)	0%
Südame häired	Kodade virvendus/laperdus [†]	Sage (3,1%)	0,9%
Vaskulaarsed häired	Verevalum [†]	Väga sage (38,6%)	0%
	Kontusioon	Väga sage (27,4%)	0%
	Täppverevalumid	Väga sage (11,2%)	0%
	Ekhümoosid	Sage (3,1%)	0%
	Verejooks/verevalum [†] Seedetrakti verejooks Intrakraniaalne verejooks	Väga sage (17,5%) Sage (3,6%) Aeg-ajalt (0,9%)	1,3% 0,9% 0%
	Hüpertensioon [†]	Väga sage (13,5%)	3,6%
	Ninaverejooks	Sage (8,5%)	0%
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (43,9%)	4,5%
	Iiveldus	Väga sage (26,9%)	0%
	Kõhukinnisus	Väga sage (20,2%)	0%
	Oksendamine	Väga sage (19,3%)	0,9%
	Kõhuvalu [†]	Väga sage (14,8%)	1,3%
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [†]	Väga sage (30,9%)	1,8%
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu [†]	Väga sage (44,8%)	2,2%
	Liigesevalu	Väga sage (26,9%)	1,3%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage (30,5%)	1,8%
	Astenia	Sage (7,6%)	0,4%
Uuringud[¶] (Leiud põhinevad uuringu tulemustel)	Neutrofiilide absoluutarvu vähenemine [§]	Väga sage (57,4%)	35%
	Trombotsüütide arvu vähenemine [§]	Väga sage (46,2%)	10,8%
	Hemoglobiinisalduse vähenemine [§]	Väga sage (43,9%)	9%

*Riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (NCI CTCAE), versioon 4.03.

†Hõlmab mitut kõrvaltoime terminit.

‡Uuringus ASCEND täheldati akalabrutiniibi rühmas ühte ravimist põhjustatud tuumori lüüsi sündroomi juhtu.

§ Tähistab laboratoorsete leidude sagedust, mitte teatatud kõrvaltoimete oma.

¶ Esitatud CTCAE raskusastmete väärtustena.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi katkestamine ja annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

Kokku 1040 patsiendist, keda raviti Calquence'i monoterapiaga, teatati ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu 9,3% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid pneumoonia, trombotsütopeenia ja kõhulahtisus. Annuse vähendamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 4,2% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid B-hepatiidi reaktivatsioon, sepsis ja kõhulahtisus.

Kokku 223 patsiendist, keda raviti Calquence'i kombinatsioonraviga, teatati ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu 10,8% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid pneumoonia, trombotsütopeenia ja kõhulahtisus. Annuse vähendamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 6,7% patsientidest. Need peamised kõrvaltoimed olid neutropeenia, kõhulahtisus ja oksendamine.

Eakad

Kokku 1040 patsiendist, kes osalesid Calquence'i monoterapiat uuringutes, olid 41% vanemad kui 65 eluaastat ja nooremad kui 75 eluaastat ning 22% vanemad kui 75 eluaastat. Ohutuse ja efektiivsuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi ≥ 65 -aastaste ja nooremate patsientide vahel.

Kokku 223 patsiendist, kes osalesid Calquence'i ja obinutuzumabi kombinatsioonravi uuringutes, olid 47% vanemad kui 65 eluaastat ja nooremad kui 75 eluaastat ning 26% vanemad kui 75 eluaastat. Ohutuse ja efektiivsuse osas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi ≥ 65 -aastaste ja nooremate patsientide vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Akalabrutiniibi üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi ja üleannustamise sümptomeid ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada kohe kohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EL02.

Toimemehhanism

Akalabrutiniib on Brutoni türosiinkinaasi (BTK) selektiivne inhibiitor. BTK on B-rakkude antigeeni retseptori (*B-cell antigen receptor*, BCR) ja tsütokiini retseptori vahendatud protsesside signaalmolekul. B-rakkudes on BTK signaliseerimise tulemuseks B-rakkude elulemus ja proliferatsioon, samuti on see vajalik rakkude adhesiooniks, liikumiseks ning kemotaksiseks.

Akalabrutiniib ja tema aktiivne metaboliit ACP-5862 moodustavad kovalentse sideme BTK aktiivse seondumiskoha tsüsteiinjäägiga, mis toob kaasa BTK pöörduvatu inhibeerimise koos minimaalsete sihtmärgivälaliste toimetega.

Farmakodünaamilised toimed

B-rakuliste kasvajatega patsientidel, kellele manustati akalabrutiniibi 100 mg kaks korda ööpäevas, püsis BTK hõivatus perifeerses veres püsikontsentratsiooni staadiumis $\geq 95\%$ enam kui 12 tunni vältel, mille tulemuseks oli BTK inaktiveerimine kogu soovitatava annustamisvahemiku vältel.

Südame elektrofüsioloogia

Akalabrutiniibi toimet QTc intervallile hinnati randomiseeritud topeltpimedas põhjalikus QT toimete uuringus 46 tervel meessoost ja naissoost uuritava võrreldes platseebo ja positiivse kontrollravimiga. Supraterapeutilises annuses, mis ületas maksimaalset soovitatavat annust 4 korda, ei pikendanud Calquence kliiniliselt olulisel määral QT/QTc intervalli (st mitte rohkem kui 10 ms või võrdne) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.3).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem ravimata kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL, chronic lymphocytic leukaemia) patsiendid

Calquence'i ohutust ja efektiivsust varem ravimata KLL-i korral hinnati mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (ELEVATE-TN) 535 patsiendil. Patsiendid said Calquence'i koos obinutuzumabiga, Calquence'i monoterapiat või obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga. Uuringusse ELEVATE-TN kaasati 65-aastased või vanemad patsiendid ning patsiendid vanuses 18...65 eluaastat, kellel oli tegemist kaasuvate haigustega. 27,9% patsientidest oli kreatiniini kliirens < 60 ml/min. Patsientidest, kes olid < 65 -aastased, oli 16,1% CIRS-G skoori mediaan 8. Patsiendid võisid uuringus saada tromboosivastaseid ravimeid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes vajasisid antikoagulantravi varfariini või sellega ekvivalentse vitamiin K antagonistiga.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 kolme ravirühma.

- Calquence pluss obinutuzumab (Calquence + G): 100 mg Calquence'i manustati kaks korda ööpäevas alates 1. tsükli 1. päevast kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Obinutuzumabi manustati alates 2. tsükli 1. päevast maksimaalselt 6 ravitsükli. 1000 mg obinutuzumabi manustati 2. tsükli 1. ja 2. päeval (100 mg 1. päeval ja 900 mg 2. päeval), edasi 8. ja 15. päeval ning seejärel 1000 mg 3. kuni 7. tsükli 1. päeval. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva.
- Calquence monoterapia: 100 mg Calquence'i manustati kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.
- Obinutuzumab pluss kloorambutsiil (GC1b): obinutuzumabi ja kloorambutsiili manustati maksimaalselt 6 ravitsükli. 1000 mg obinutuzumabi manustati 1. tsükli 1. ja 2. päeval (100 mg 1. päeval ja 900 mg 2. päeval), edasi 8. ja 15. päeval ning seejärel 1000 mg 2. kuni 6. tsükli 1. päeval. 0,5 mg/kg kloorambutsiili manustati 1. kuni 6. tsükli 1. ja 15. päeval. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva.

Patsiendid stratifitseeriti 17p deletsiooni mutatsiooni staatuse (esinemine vs. puudumine), ECOG sooritusvõime staatuse (0 või 1 vs. 2) ja geograafilise regiooni (Põhja-Ameerika ja Lääne-Euroopa vs. muud) alusel. Pärast haiguse progresseerumise kinnitamist viidi 45 esialgu GC1b rühma randomiseeritud patsienti üle Calquence'i monoterapiat rühma. Tabelis 5 on kokku võetud algtaseme demograafilised ja haiguse näitajad uuringupopulatsioonis.

Tabel 5. Algtaseme näitajad uuringus ELEVATE-TN varem mitteravitud KLL-iga patsientidel

Näitaja	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Vanus, aastad; mediaan (vahemik)	70 (41...88)	70 (44...87)	71 (46...91)
Meessoost, %	62	62	59,9
Valge rass, %	91,6	95	93,2
ECOG sooritusvõime staatus 0...1; %	94,4	92,2	94,4
Mediaanaeg haiguse diagnoosimisest (kuud)	30,5	24,4	30,7
Suure kasvajamassiga haigus koos sõlmedega ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Tsütogeneetika / FISH-i kategooria; %			
17p deletsioon	9,5	8,9	9
11q deletsioon	17,3	17,3	18,6
TP53 mutatsioon	11,7	10,6	11,9
Muteerumata IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleksne karüotüüp (≥ 3 normist kõrvalekallet)	16,2	17,3	18,1
Rai staadium; %			
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

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) Calquence + G rühmas võrreldes GClb rühmaga hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) poolt kroonilise lümfoidse leukeemia rahvusvaheline töötoa (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) 2008. aasta kriteeriumite kohaselt, võttes arvesse ka selgitusi raviga seotud lümfotsütoosi osas (Cheson 2012). Pärast 28,3-kuulist mediaanset jälgimisperioodi täheldati Calquence + G rühmas IRC poolt hinnatud PFS-i osas haiguse progressiooni või surma riski 90%-list statistiliselt olulist vähenemist võrreldes GclB rühmaga varem mitteravitud KLL-iga patsientidel. Tabelis 6 on toodud efektiivsuse tulemused.

Tabel 6. Uuringu ELEVATE-TN efektiivsuse tulemused IRC hinnangu kohaselt KLL-iga patsientidel

	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Progressioonivaba elulemus*			
Sündmuste arv (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Haiguse progresseerumine, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Surm (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediaan (95% CI), kuud	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-väärtus	< 0,0001	< 0,0001	-

	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
24 kuu hinnang, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Üldine elulemus^a			
Surm (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Parim üldise ravivastuse määr[*] (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-väärtus	< 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 = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = ei ole saavutatud; CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega; nPR = osaline nodulaarne ravivastus; PR = osaline ravivastus.

^{*}IRC hinnangu kohaselt

[†]Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil

^a Üldise elulemuse (OS) mediaan ei ole saavutatud kummaski rühmas.

PFS-i tulemused olid Calquence'i monoterapia ja kombinatsioonis obinutuzumabiga sarnased kõigis alarühmades, sealhulgas kõrge riski tunnustega alarühmades. Kõrge riskiga KLL-i patsientide populatsioonis (17p deletsioon, 11q deletsioon, TP53 mutatsioon või mittemuteerunud IGHV) oli PFS-i HR Calquence'i monoterapia ja Calquence'i pluss obinutuzumabi rühmas võrreldes obinutuzumabi pluss kloorambutsiiliga vastavalt 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] ja 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)].

Tabel 7. Uuringu ELEVATE-TN alarühmade analüüs PFS-i osas

	Calquence'i monoterapia			Calquence + G		
	N	Riskitiheduste suhe	95% CI	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuringus osalejad	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17p deletsioon						
Jah	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ei	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 mutatsioon						
Jah	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ei	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17p deletsioon ja/või TP53 mutatsioon						
Jah	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Ei	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)

IGHV mutatsioon						
Muteerunud	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Mittemuteerunud	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
11q deletsioon						
Jah	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ei	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Kompleksne kariotüüp						
Jah	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ei	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Pikaajaliste andmete põhjal oli jälgimisperioodi mediaan Calquence+G rühmas 58,2 kuud, Calquence'i rühmas 58,1 kuud ja GClb rühmas 58,2 kuud. Uurija hinnatud PFS-i mediaani Calquence+G ja Calquence'i monoterapia puhul ei saavutatud ning GClb rühmas oli see 27,8 kuud. Kõige uuemate andmete kogumise hetkeks oli kokku 72 patsienti (40,7%), kes algselt randomiseeriti GClb rühma, vahetanud ravi Calquence'i monoterapia vastu. Üldise elulemuse mediaani ei olnud saavutatud üheski rühmas, kui uuringus kokku oli 76 surmajuhtu: 18 (10,1%) Calquence+G rühmas, 30 (16,8%) Calquence'i monoterapia rühmas ja 28 (15,8%) GClb rühmas.

Tabel 8. Uurija hinnangul põhinevad efektiivsustulemused (ELEVATE-TN) KLL-iga patsientidel

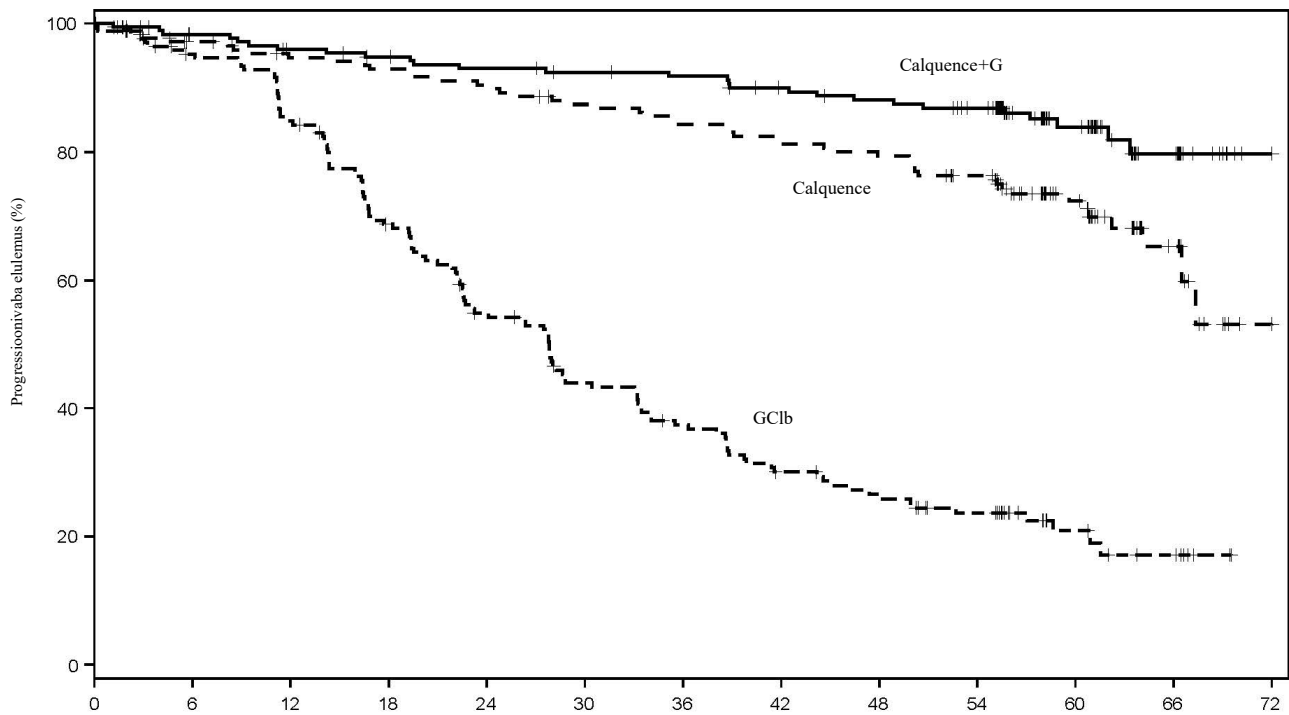
	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence'i monoterapia N = 179	Obinutuzumab pluss kloorambutsiil N = 177
Progressioonivaba elulemus			
Juhtude arv (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
Haiguse progresseerumine, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Surmajuhud (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediaan (95% CI), kuud*	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)	-
Üldine elulemus			
Surmajuhud (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = saavutamata.

*95% usaldusvahemik Kaplani-Meieri hinnangu põhjal.

†Näitaja põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil, kus riskitiheduste suhe (95% CI) stratifitseeriti 17p deletsiooni staatuse (jah vs. ei) järgi

Joonis 1. Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver (ELEVATE-TN) KLL-iga patsientidel (ravikavatsuslik (ITT) populatsioon)



Kuu	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

KLL-iga patsiendid, kes olid varem saanud vähemalt ühe ravikuuri

Calquence'i ohutust ja efektiivsust retsiveerunud või refraktaarse KLL-i korral hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (ASCEND) 310 patsiendil, kes olid varem saanud vähemalt ühe ravikuuri, mis ei hõlmanud BCL-2 inhibiitoreid või B-rakkude inhibiitoreid. Patsiendid said Calquence'i monoterapiat või uurija valikul idelalisiibi koos rituksimabiga või bendamustiini koos rituksimabiga. Patsiendid võisid uuringus saada tromboosivastaseid ravimeid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes vajasisid antikoagulantravi varfariini või sellega ekvivalentse vitamiin K antagonistiga.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama:

- 100 mg Calquence'i, mida manustati kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või
- uurija valikul:
 - 150 mg idelalisiibi kaks korda ööpäevas kombinatsioonis rituksimabi infusiooniga 375 mg/m² esimese tsükli 1. päeval, millele järgneb 500 mg/m² infusioon iga 2 nädala pärast kuni 4 annust, seejärel iga 4 nädala pärast 3 annust, kokku kuni 8 infusiooni;
 - 70 mg/m² bendamustiini (iga 28-päevase tsükli 1. ja 2. päeval) kombinatsioonis rituksimabiga (375 mg/m² / 500 mg/m²) iga 28-päevase tsükli 1. päeval, kokku kuni 6 tsükli.

Patsiendid stratifitseeriti 17p deletsiooni mutatsiooni staatuse (esinemine vs. mitteesinemine), ECOG sooritusvõime staatuse (0 või 1 vs. 2) ja varasemate ravikuuride arvu (1...3 vs. ≥ 4) alusel. Pärast haiguse progresseerumise kinnitamist viidi 35 patsienti, kes olid esialgu randomiseeritud uurija valikul idelalisiibi

pluss rituksimabi rühma või bendamustiini pluss rituksimabi rühma, üle Calquence'i ravirühma. Tabelis 9 on kokku võetud algtaseme demograafilised ja haiguse näitajad uuringupopulatsioonis.

Tabel 9. KLL-iga patsientide algtaseme näitajad uuringus ASCEND

Näitaja	Calquence'i monoterapia N = 155	Uurija valikul idelalisiin + rituksimab või bendamustiin + rituksimab N = 155
Vanus, aastad; mediaan (vahemik)	68 (32...89)	67 (34...90)
Meessoost, %	69,7	64,5
Valge rass, %	93,5	91,0
ECOG sooritusvõime staatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediaanaeg haiguse diagnoosimisest (kuud)	85,3	79,0
Suure kasvajamassiga haigus koos sõlmedega \geq 5 cm; %	49,0	48,4
Varem saadud KLL-i ravikuuride mediaanarv (vahemik)	1 (1...8)	2 (1...10)
Varem saadud KLL-i ravikuuride arv; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
\geq 4	10,3	11,6
Tsütogeneetika / FISH-i kategooria; %		
17p deletsioon	18,1	13,5
11q deletsioon	25,2	28,4
TP53 mutatsioon	25,2	21,9
Muteerumata IGHV	76,1	80,6
Kompleksne karüotüüp (\geq 3 normist kõrvalekallet)	32,3	29,7
Rai staadium; %		
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

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (IRC) poolt kroonilise lümfoidse leukeemia rahvusvaheline töötoa (IWCLL) 2008. aasta kriteeriumite kohaselt, võttes arvesse ka selgitusi raviga seotud lümfotsütoosi osas (Cheson 2012). Pärast 16,1-kuulist mediaanset jälgimisperioodi täheldati Calquence'i rühmas statistiliselt olulist PFS-i 69% surma või haiguse progresseerumise riski vähenemist. Tabelis 10 on toodud efektiivsuse tulemused. PFS-i Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonisel 2.

Tabel 10. Uuringu ASCEND efektiivsuse tulemused IRC hinnangu kohaselt KLL-iga patsientidel

	Calquence'i monoteeraapia N = 155	Uuriija valikul idelalisiin + rituksimab või bendamustiin + rituksimab N = 155
Progressioonivaba elulemus*		
Sündmuste arv (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Surm (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaan (95% CI), kuud	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-väärtus	< 0,0001	
15 kuu hinnang, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Üldine elulemus^a		
Surm (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Parim üldise ravivastuse määr[*] (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-väärtus	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Ravivastuse kestus (DoR)		
Mediaan (95% CI), kuud	NR	13,6 (11,9; NR)

CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = ei ole saavutatud; CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega; nPR = osaline nodulaarne ravivastus; PR = osaline ravivastus; PD = haiguse progresseerumine.

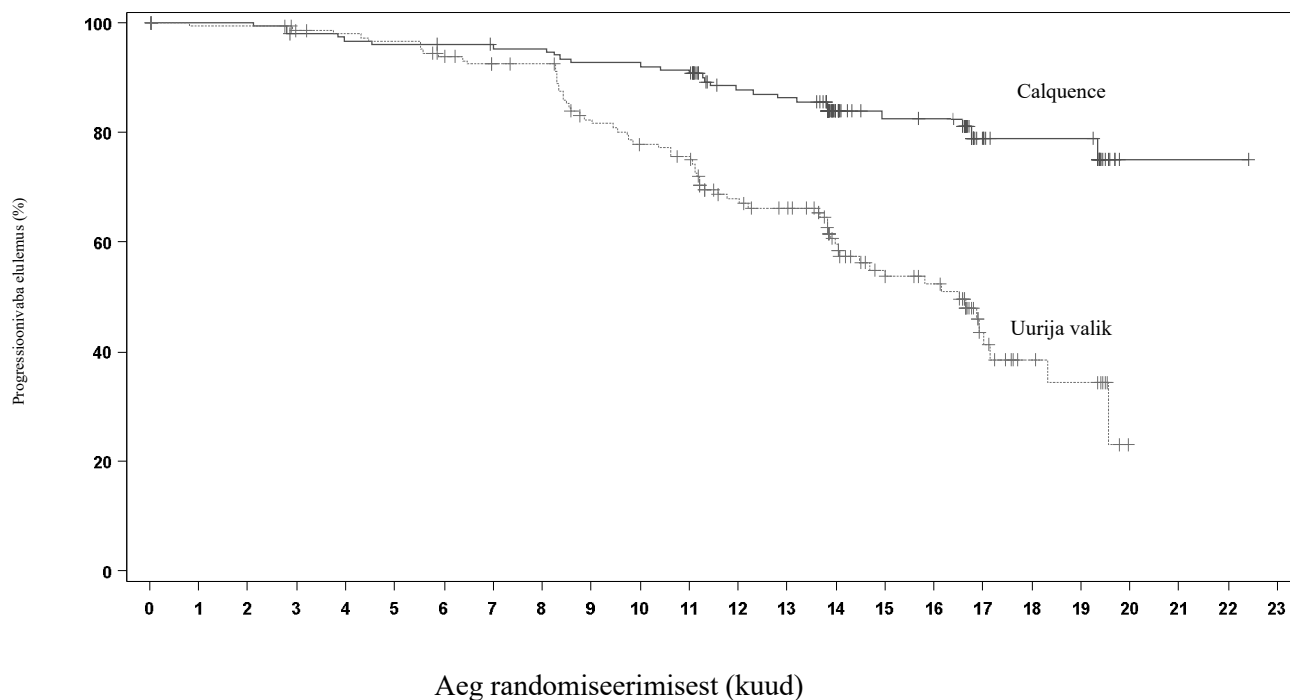
*ICR hinnangu kohaselt.

^a Üldise elulemuse (OS) mediaan ei ole saavutatud kummaski rühmas. P < 0,6089 OS-i osas.

**CRi ja nPR-i väärtused on 0.

[†]Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil

Joonis 2. IRC poolt hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ASCEND KLL-iga patsientidel (ITT populatsioon)



Kuu	Riskiga patsientide arv																							
	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
Uurija valik	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

PFS-i tulemused olid Calquence’i kasutamisel sarnased kõigis alarühmades, sealhulgas kõrge riski tunnustega alarühmades. Kõrge riskiga KLL-i populatsioonis (17p deletsioon, 11q deletsioon, TP53 mutatsioon ja mittemuteerunud IGHV) oli PFS-i HR 0,27 [95% CI (0,17; 0,44)].

Tabel 11. IRC poolt hinnatud PFS-i alarühmade analüüs (uuring ASCEND)

	Calquence’i monoteeraapia		
	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuringus osalejad	155	0,30	(0,19; 0,48)
17p deletsioon			
Jah	28	0,21	(0,07; 0,68)
Ei	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 mutatsioon			
Jah	39	0,24	(0,11; 0,56)
Ei	113	0,33	(0,20; 0,57)
17p deletsioon või TP53 mutatsioon			
Jah	45	0,21	(0,09; 0,48)
Ei	108	0,36	(0,21; 0,61)
IGHV mutatsioon			
Muteerunud	33	0,32	(0,11; 0,94)
Mittemuteerunud	118	0,32	(0,19; 0,52)
11q deletsioon			
Jah	39	0,28	(0,11; 0,70)
Ei	116	0,31	(0,19; 0,53)

	Calquence'i monoterapia		
	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kompleksne karüotüüp			
Jah	50	0,32	(0,16; 0,63)
Ei	97	0,23	(0,12; 0,44)

Lõpliku analüüsi ajal, kui mediaanne jälgimisperiood oli 46,5 kuud Calquence'i rühmas ja 45,3 kuud IR/BR-i rühmas, täheldati Calquence'i rühma patsientidel uurija hinnatud haiguse progresseerumise või surma riski 72%-list vähenemist. Calquence'i rühmas ei olnud uurija hinnatud PFS-i mediaani veel saavutatud ja IR/BR-i rühmas oli see 16,8 kuud. Tabelis 12 on toodud efektiivsuse tulemused uurija hinnangul. Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 3.

Tabel 12. Uuringu ASCEND lõpliku analüüsi efektiivsuse tulemused uurija hinnangul KLL-iga patsientidel

	Calquence'i monoterapia N = 155	Uurija valikul idelalisiin + rituksimab või bendamustiin + rituksimab N = 155
Progressioonivaba elulemus*		
Sündmuste arv (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Surm (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediaan (95% CI), kuud	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Üldine elulemus^a		
Surm (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

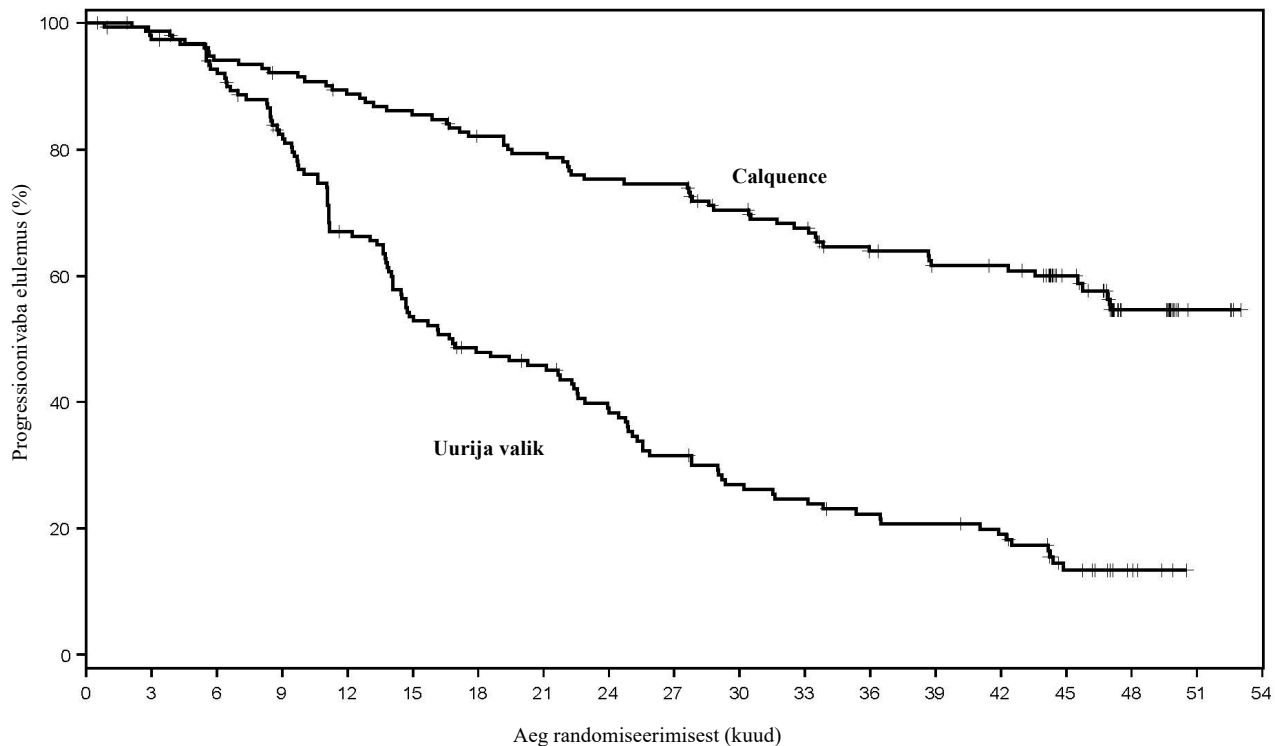
CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NR = ei ole saavutatud; PD = haiguse progresseerumine.

*Uurija hinnangul.

^a Üldise elumuse (OS) mediaan ei ole saavutatud kummaski rühmas. OS osas P = 0,0783.

[†]Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil.

Joonis 3. Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver KLL-i patsientidel uuringu ASCEND lõppanalüüsil.



Kuu	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
Uurija valik	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Uuringu lõppanalüüsil olid uurija hinnatud PFS-i tulemused Calquence'i kasutamisel sarnased kõigis alarühmades, kaasa arvatud kõrge riski tunnustega alarühmades, ning kooskõlas esmase analüüsiga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Calquence'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste populatsioonis kõikide alarühmade kohta KLL-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Akalabrutiniibi ja selle aktiivse metaboliidi ACP-5862 farmakokineetikat (FK) uuriti tervetel ja B-rakuliste kasvajatega patsientidel. Akalabrutiniibi farmakokineetika on proportsionaalne annusega ja nii akalabrutiniibi kui ka ACP-5862 farmakokineetika on peaaegu lineaarne annuste vahemikus 75...250 mg. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimine näitab, et akalabrutiniibi ja ACP-5862 farmakokineetika on erinevate B-rakuliste kasvajatega patsientidel sarnane. Soovitatava annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas oli akalabrutiniibi püsikontsentratsiooni staadiumi aja-kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC_{24h}) geomeetriline keskmine ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) B-rakuliste kasvajatega patsientidel vastavalt 1679 ng•h/ml ja 438 ng/ml ning ACP-5862 korral vastavalt 4166 ng•h/ml ja 446 ng/ml.

Calquence'i tabletid ja Calquence'i kapslid on bioekvivalentsed. Calquence'i tabletid sisaldavad akalabrutiniibmaleaati, akalabrutiniibi soolavormi, mis lahustub kõrge pH juures paremini kui akalabrutiniibi alus, mis on Calquence'i kapslite abiaine. Calquence'i tabletid imenduvad seega paremini, kui neid kombineerida happesisaldust vähendavate ravimitega.

Imendumine

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg (T_{max}) oli akalabrutiniibil 0,2...3 tundi ja ACP-5862 0,5...4 tundi. Calquence'i absoluutne biosaadavus oli 25%.

Toidu mõju akalabrutiniibi imendumisele

Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati akalabrutiniibi tableti ühekordne annus 100 mg koos rohke rasvasisalduse ja suure kalorsusega toiduga (ligikaudu 918 kalorit; 59 grammi süsivesikuid, 59 grammi rasvu ja 39 grammi valke), ei leitud muutusi keskmise AUC osas võrreldes tühja kõhu tingimustes võetud ravimiga. C_{max} vähenes 54% ja T_{max} -i sabumine hilines 1...2 tundi.

Jaotumine

Inimese vereplasma valkudega seondus mööduvalt 99,4% akalabrutiniibist ja 98,8% ACP-5862-st. Keskmise vere/plasma suhe *in vitro* oli akalabrutiniibil 0,8 ja ACP-5862-l 0,7. Keskmise püsikontsentratsiooni staadiumi jaotusruumala (V_{ss}) oli akalabrutiniibil ligikaudu 34 l.

Biotransformatsioon/metabolism

In vitro metaboliseerub akalabrutiniib peamiselt CYP3A ensüümide vahendusel ning vähemal määral konjugeerimise teel glutatiooniga ja amiidide hüdrolüüsi teel. Peamine metaboliit plasmas oli ACP-5862, mis metaboliseerus edasi eelkõige CYP3A vahendatud oksüdeerimise teel, kusjuures ekspositsiooni (AUC) geomeetiline keskmine oli ligikaudu 2...3 korda suurem kui akalabrutiniibi ekspositsioon. BTK inhibeerimise aspektist on ACP-5862 tugevus ligikaudu 50% väiksem kui akalabrutiniibil.

In vitro uuringud näitavad, et akalabrutiniib ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ega UGT2B7, ja ei ole tõenäoline, et ta mõjutaks nimetatud CYP ensüümide substraatide kliirensit.

In vitro uuringud näitavad, et ACP-5862 ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ega UGT2B7, ja ei ole tõenäoline, et ta mõjutaks nimetatud CYP ensüümide substraatide kliirensit.

Mõju transportvalkudele

In vitro uuringud näitavad, et akalabrutiniib ja ACP-5862 on P-gp ning BCRP substraadid. Samaaegne manustamine koos BCRP inhibiitoritega ei põhjusta tõenäoliselt kliiniliselt olulisi koostoimeid. Samaaegsel manustamisel koos OATP1B1/1B3 inhibiitoriga (600 mg rifampiini ühekordne annus) suurenesid akalabrutiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 1,2 korda ning 1,4 korda ($N = 24$, terved vabatahtlikud), mis ei ole kliiniliselt oluline.

Akalabrutiniib ja ACP-5862 ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures P-gp-d, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ega MATE2-K-d. Akalabrutiniib võib kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures inhibeerida soole BCRP-d, samas kui ACP-5862 võib inhibeerida MATE1 (vt lõik 4.5). Akalabrutiniib ei inhibeeri kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide juures MATE1, samas kui ACP-5862 ei inhibeeri BCRP-d.

Eritumine

100 mg akalabrutiniibi tableti ühekordse suukaudse annuse annustamise järel oli akalabrutiniibi geomeetiline keskmine lõplik eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 1,4 tundi. Aktiivse metaboliidi ACP-5862 $t_{1/2}$ oli ligikaudu 6,6 tundi.

Keskmine näiv kliirens (CL/F) B-rakuliste kasvajatega patsientidel suukaudse manustamise korral oli 134 l/h akalabrutiniibil ja 22 l/h ACP-5862-l.

Pärast 100 mg radioaktiivselt märgistatud [^{14}C] akalabrutiniibi ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele oli 84% annusest kindlakstehtav väljaheites ja 12% uriinis ning vähem kui 2% annusest eritus muutumatul kujul akalabrutiniibina.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni FK analüüsi alusel ei olnud vanusel (> 18-aastased patsiendid), sool, rassil (valgenahaline, afroameerika) ega kehakaalul kliiniliselt olulist mõju akalabrutiniibi ja selle aktiivse metaboliidi ACP-5862 farmakokineetikale.

Lapsed

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole Calquence'iga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Akalabrutiniibi eritumine neerude kaudu on minimaalne. Neerukahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetilist uuringut läbi viidud.

Populatsiooni FK analüüsis ei täheldatud 408-l kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritaval (eGFR vahemikus 60...89 ml/min/1,73 m² hinnatuna MDRD alusel) ja 109-l mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritaval (eGFR vahemikus 30...59 ml/min/1,73 m²) kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetika osas võrreldes 192 normaalse neerufunktsiooniga uuritavaga (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). Akalabrutiniibi farmakokineetikat ei ole uuritud raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (eGFR < 29 ml/min/1,73 m²) või dialüüsravi vajava neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel kreatiniinisaldus ületas vastava ravivastuse normväärtust enam kui 2,5 korda (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Akalabrutiniib metaboliseerub maksas. Spetsiaalsetes uuringutes maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel oli akalabrutiniibi ekspositsioon (AUC) normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel (n = 6) võrreldes kerge (n = 6; Child-Pugh' klass A), mõõduka (n = 6; Child-Pugh' klass B) ning raske (n = 8; Child-Pugh' klass C) maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatega suurenenud vastavalt 1,9 korda, 1,5 korda ja 5,3 korda. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel ei olnud ravimite eritumise võimet iseloomustavate näitajate sisaldus olulisel määral muutunud, mistõttu mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse mõju oli selles uuringus tõenäoliselt alahinnatud. Populatsiooni FK analüüsi alusel ei leitud kliiniliselt olulist erinevust kerge (n = 79) ega mõõduka (n = 6) maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel (üldbilirubiini sisaldus 1,5...3 korda üle normi ülempiiri koos mis tahes ASAT sisaldusega) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega (n = 613) (üldbilirubiini ja ASAT sisaldus normi piires) (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusuuringuid ei ole akalabrutiniibi läbi viidud.

Genotoksilisus/mutageensus/fototoksilisus

Akalabrutiniib ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni testis, *in vitro* kromosomaalsete aberratsioonide testis ega *in vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testis.

Tuginedes fototoksilisuse analüüsidele, milles kasutati *in vitro* 3T3 rakuliini, on akalabrutiniibil inimestele madal fototoksilisuse risk.

Korduvtoksilisus

Rottidel leiti kõigi annusetasemetega juures minimaalsed kuni kerge raskusastmega mikroskoopilised muutused kõhunäärmes (Langerhansi saarekeste hemorraagia/pigmentatsioon/põletik/fibroos). Kuni 6-kuulise kestusega uuringutes rottidel, mille käigus kasutati tähtsat ebasoodsat toimet mitteavaldavat annust (*No Observed Adverse Effect level*, NOAEL) 30 mg/kg ööpäevas, leiti minimaalsed või kerge raskusastmega muutused neerudes (neerutuubulite basofiilia, regeneratsioon ja põletik). Keskmised ekspositsioonid (AUC) NOAEL-i annuste juures olid isastel ja emastel rottidel vastavalt 0,6 ja 1,0 kliinilisest ekspositsioonist soovitatava annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas. Vähim tähtsat ebasoodsat toimet avaldav annus (*Lowest Adverse Observed Effect Level*, LOAEL), mille korral leiti pöörduvad muutused neerudes (möödukas neerutuubulite degeneratsioon) ja maksas (üksikute hepatotsüütide nekroos), oli pikaajalise manustamise uuringus rottidel 100 mg/kg ööpäevas. Selle korral oli ekspositsioon 4,2 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon soovitatava annuse juures 100 mg kaks korda ööpäevas. Üheksa kuud väldanud uuringutes koertel oli NOAEL 10 mg/kg ööpäevas, mis vastab ekspositsioonile, mis ületab kolm korda kliinilist AUC-d soovitatava annustamise korral. Annuse korral 30 mg/kg ööpäevas koertel (ületab kliinilist AUC-d 9 korda) täheldati minimaalset neerutuubulite degeneratsiooni, põrna kaalu kergest vähenemist, mööduvat minimaalset või vähest erütrotsüütide massi vähenemist ning ALT ja ALP sisalduse suurenemist. Annuste korral, mis ületasid maksimaalset talutavat annust, täheldati nendel loomadest, kes uuringute ajal surid, südame toksilisust (südamelihase hemorraagia, põletik ja nekroos rottidel ning perivaskulaarne/vaskulaarne põletik koertel). Ekspositsioonid rottidel ja koertel, kel täheldati kardiotoxilisust, ületasid kliinilist AUC-d vastavalt vähemalt 6,8 ja 25 korda. Südame muutuste pöörduvust ei saanud hinnata, sest neid täheldati üksnes maksimaalset talutavat annust ületavate annuste korral.

Reproduktsioonitoksilisus

Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud toimeid viljakusele ekspositsioonide korral, mis ületasid kliinilist AUC-d soovitatavate annuste korral vastavalt 10 ja 9 korda.

Tiinetel rottidel ei leitud toimeid embrüo ja loote arengule ega elulemusele ekspositsioonide korral, mis ületasid ligikaudu 9 korda AUC-d patsientidel soovitatava annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas. Kahe reproduktiiviuuringu rottidel täheldati düstookiat (pikaajaline/raske sünnitus) ekspositsiooni korral, mis ületas > 2,3 korda kliinilist ekspositsiooni annuse korral 100 mg kaks korda ööpäevas. Akalabrutiniib ja selle aktiivne metaboliit tehti kindlaks roti loote vereplasmas. Akalabrutiniib ja selle aktiivne metaboliit eritusid laktootivate rottide piima.

Loote kehakaalu langust ja hilinevad luustumist täheldati embrüofetaalses uuringus tiinetel küülikutel ekspositsiooni juures, mis põhjustas toksilisi toimeid emasloomale ja mis oli 2,4 korda suurem kui AUC inimesel soovitatavate annuste korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Kopovidoon
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblistrid päikese ja kuu sümbolitega, mis sisaldavad 8 või 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Pappkarbis on 56 või 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1479/003

EU/1/20/1479/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 100 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Calquence 100 mg kõvakapslid
akalabrutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg akalabrutiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid
56 kõvakapslit
60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1479/001 56 kõvakapslit
EU/1/20/1479/002 60 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

calquence

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA MULL- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER 100 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CALQUENCE 100 mg kapslid
akalabrutiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päikese/kuu sümbol

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 100 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Calquence 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
acalabrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg akalabrutiniibi (akalabrutiniibmaleaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1479/003 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1479/004 60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

calquence

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA MULL- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER 100 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CALQUENCE 100 mg tabletid
acalabrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päikese/kuu sümbol

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Calquence 100 mg kõvakapslid akalabrutiniib (*acalabrutinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Calquence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Calquence'i võtmist
3. Kuidas Calquence'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Calquence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Calquence ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Calquence

Calquence on vähiravim.

- Calquence'i toimeaine on akalabrutiniib.
- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitoriteks.

Milleks Calquence'i kasutatakse

Calquence'i kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) täiskasvanute raviks.

KLL on vere valgeliblede, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks (või B-rakkudeks), kasvaja. Need rakud on osa immuunsüsteemist (organismi kaitsemehhanism).

Kuidas Calquence toimib

Calquence blokeerib BTK. See on organismis leiduv valk, mis aitab vähirakkudel kasvada ja elus püsida. BTK blokeerimise teel aitab Calquence vähirakke hävitada ja nende arvu vähendada, mis võib haiguse progresseerumist aeglustada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Calquence toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

2. Mida on vaja teada enne Calquence'i võtmist

Calquence'i ei tohi võtta

- kui olete akalabrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Calquence'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Calquence'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud ebatavalisi verevalumeid või verejookse või kui te võtate mis tahes ravimit, mis võib suurendada verejooksu riski (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on infektsioon (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või kui see on lähiajal plaanis. Teie arst võib katkestada ravi Calquence'iga enne ja pärast meditsiinilist, kirurgilist või hambaravi protseduuri;
- kui teil on kunagi olnud B-hepatiit (maksainfektsioon) – seda seepärast, et Calquence võib B-hepatiidi uuesti aktiivseks muuta; seepärast jälgib arst teid selle infektsiooni nähtude taastekkimise suhtes (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on kunagi esinenud ebaregulaarne südametegevus (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Rääkige oma arstiga kui teil tekib mis tahes uus nahakahjustus või muutus naha väljanägemises, sest teil on suur risk nahavähi tekkeks, vt lõik 4. Kasutage päikesekaitsevahendeid ja kontrollige regulaarselt nahka.

Teie arst kontrollib ravi ajal vajaduse korral teie vererakkude arvu.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele. Seda põhjusel, et seda ravimit pole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Calquence

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti kui võtate midagi järgmistest:

- Bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid – klaritromütsiin.
- Seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid – posakonasool, itrakonasool, vorikonasool.
- Ketokonasool – Cushingi sündroomi (haigusseisund, mille korral organism toodab liiga palju hormooni kortisool) ravim.
- HIV infektsiooni ravimid – näiteks indinaviir ja ritonaviir.
- C-hepatiidi ravimid – näiteks telapreviir.
- Rifampitsiin – antibiootikum bakteriaalsete infektsioonide (tuberkuloos) raviks.
- Migreeniravimid – ergotamiin.
- Vere naatriumisaldust suurendavad ravimid – konivaptan.
- Suurt veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid – metformiin.
- Organi äratõukereaktsiooni ennetavad ravimid – tsüklosporiin.
- Krambivastased ravimid või epilepsiaravimid – karbamasepiin ja fenütoiin.
- Pimosiid – Tourette'i sündroomi (haigusseisund, mis põhjustab tahtmatuid liigutusi, sõnu ja hääliitsusi) raviks.
- Naistepuna – depressiooni raviks kasutatav taimne ravim.
- Teofülliin – vilistava hingamise, hingelduse ja rindkere survetunde raviks kasutatav ravim.
- Ravimid, mis vähendavad maohappe sisaldust:
 - antatsiidid – näiteks kaltsiumkarbonaat.

- Võtke Calquence'i 2 tundi enne või 2 tundi pärast neid ravimeid;
 - histamiin-2 retseptori blokaatorid – näiteks ranitidiin ja famotidiin.
 - Võtke Calquence'i 2 tundi enne või 10 tundi pärast neid ravimeid;
 - prootonpumba inhibiitorid – näiteks omeprasool.
 - Ärge võtke neid ravimeid Calquence'i kasutamise ajal.
- Metotreksaat – ravim selliste haiguste raviks, mille põhjuseks on immuunsüsteemi ebaõige toimimine (näiteks reumatoidartriit, psoriaas ja haavandiline koliit).
 - Seda ravimit tuleb võtta vähemalt 6 tundi enne või pärast Calquence'i.

Ravimid, mis suurendavad verejooksu riski

Calquence võib soodustada verejooksude teket. Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda muud ravimit, mis suurendavad verejooksu riski:

- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (toimivad vere hüübimise vastu), näiteks atsetüülsalitsüülhape ja klopidoogreel;
- antikoagulandid (verevedeldajad), näiteks varfariin või enoksapariin.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Calquence võib kahjustada teie veel sündimata last.

Imetamine

Ärge imetage last ravi ajal Calquence'iga ja 2 päeva pärast Calquence'i viimase annuse võtmist. Ei ole teada, kas Calquence eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Calquence ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Siiski, kui te tunnete ennast Calquence'i võtmise ajal uimase, nõrga või väsinuna, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Calquence sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Calquence'i võtta

Calquence'i kirjutab teile välja üksnes arst, kellel on kogemusi vähiravimite kasutamisel. Kasutage Calquence'i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta

- Tavaline annus on üks kapsel (100 mg) kaks korda ööpäevas. Võtke annused umbes 12 tunni tagant.

Kuidas ravimit võtta

- Neelake kapsel alla tervelt koos veega iga päev enam-vähem samal ajal.
- Kapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, sest see võib muuta ravimi organismi imendumise kiirust.
- Calquence'i võib võtta koos toiduga või söögiaegade vahel.
- Te saate blistrilt kontrollida, millal te viimati Calquence'i kapsli võtsite. Blistril olevad pildid aitavad teil oma annuse õigel ajal sisse võtta – päike tähistab hommikust annust ja kuu õhtust annust.

Kui te võtate Calquence'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Calquence'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge kohe lähimasse haiglasse. Võtke kaasa kapslid ja käesolev infoleht.

Kui te unustate Calquence'i võtta

- Kui annuse tavapärase võtmise ajast on möödunud vähem kui 3 tundi, võtke vahelejäädud annus kohe sisse. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Kui tavapärasest annuse võtmise ajast on möödunud rohkem kui 3 tundi, jätke vahelejäädud annus võtmata. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Calquence'i võtmine ja võtke ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse raviasutuse erakorralise meditsiini osakonda kohe, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- Verejooks. Sümptomid võivad olla musta värvi väljaheide või veri väljaheites, roosat või pruuni värvi uriin, ninaverejooksud, ootamatud verejooksud, veriokse või verikõha, uimasus, nõrkus, segasus.
- Infektsioonid. Nähud võivad olla palavik, külmavärinad, nõrkustunne või segasus, kõha, õhupuudus [kopsupõletik on **väga sage kõrvaltoime** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st) või *Aspergillus*'e infektsioonid, mis on **aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)].

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Kiire südametegevus, vahelejäädud südamelöögid, nõrk või ebaregulaarne pulss, uimasus, minestamistunne, ebamugavustunne rindkeres või õhupuudus (südamerütmihäire nähud, mida nimetatakse kodade virvenduseks ja kodade laperduseks).

Aeg-ajalt esinevad tõsised kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, segasus, hingeldus, krambid, ebaregulaarne südametegevus, tume või hägune uriin, ebatavaline väsimustunne või lihase- või liigesevalu. Need sümptomid võivad viidata tuumori lüüsi sündroomile – haigusseisund, mis tuleneb kasvujarakkude kiirest lagunemisest.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- lihase- või liigesevalu
- peavalu
- lööve
- väsimustunne (väsimus), nõrkus või energiapuudus
- iiveldus (süda on paha), oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus (harv või raskesti väljutatav roe), kõhulahtisus (sage või vedel roojamine)
- vähenenud punaste vereliblede arv, vähenenud neutrofiilide arv (valgete vereliblede tüüp) või vähenenud verehüübimist soodustavate vererakkude arv (vereliistakud)
- kõrge vererõhk
- peapööritus
- peavalu, survetunne silmade, nina või põskede piirkonnas (sinusiit)
- kurguvalu ja nohu (nasofarüingit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon (valu või põletustunne urineerimisel)

- uued kasvaja, sealhulgas nahavähk, võivad tekkida Calquence'iga ravi ajal (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Calquence'i võtmist“)

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- bronhiit (ei vaja kohest sekkumist)
- herpes

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- mäluhäired, mõtlemishäired, käimiskäänded või nägemise kaotus – need võivad olla raske ajuinfektsiooni (progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia või PML) nähud
- palavik, külmavärinad, nõrkus, segasus, oksendamise ja naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi) – need võivad viidata B-hepatiidi (maksainfektsioon) taasaktiveerumisele
- lümfotsütoos (tavapärasest suurem lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) arv).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Calquence'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Calquence sisaldab

Toimeaine on akalabrutiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg akalabrutiniibi.

Teised koostisosad on:

- kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, eelželatiniseeritud maisitärklis, magneesiumstearaat (E470b) ja naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2 „Calquence sisaldab naatriumi“);
- kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja indigokarmiin (E132);
- trükivärv: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520) ja ammooniumhüdrosiid.

Kuidas Calquence välja näeb ja pakendi sisu

Calquence on kollase kapslikeha ja sinise kapslikaanega 20 mm želatiinist kõvakapsel, millele on musta tindiga trükitud „ACA 100 mg“.

Calquence on saadaval alumiiniumist blistrites, mis sisaldavad 6 või 8 kõvakapslit. Pappkarbis on 56 või 60 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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 24455000

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Calquence 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid akalabrutiniib (*acalabrutinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Calquence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Calquence'i võtmist
3. Kuidas Calquence'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Calquence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Calquence ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Calquence

Calquence on vähiravim.

- Calquence'i toimeaine on akalabrutiniib.
- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitoriteks.

Milleks Calquence'i kasutatakse

Calquence'i kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) täiskasvanute raviks.

KLL on vere valgeliblede, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks (või B-rakkudeks), kasvaja. Need rakud on osa immuunsüsteemist (organismi kaitsemehhanism).

Kuidas Calquence toimib

Calquence blokeerib BTK. See on organismis leiduv valk, mis aitab vähirakkudel kasvada ja elus püsida. BTK blokeerimise teel aitab Calquence vähirakke hävitada ja nende arvu vähendada, mis võib haiguse progresseerumist aeglustada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Calquence toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

2. Mida on vaja teada enne Calquence'i võtmist

Calquence'i ei tohi võtta

- kui olete akalabrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Calquence'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Calquence'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud ebatavalisi verevalumeid või verejookse või kui te võtate mis tahes ravimit, mis võib suurendada verejooksu riski (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on infektsioon (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või kui see on lähiajal plaanis. Teie arst võib katkestada ravi Calquence'iga enne ja pärast meditsiinilist, kirurgilist või hambaravi protseduuri;
- kui teil on kunagi olnud B-hepatiit (maksainfektsioon) – seda seepärast, et Calquence võib B-hepatiidi uuesti aktiivseks muuta; seepärast jälgib arst teid selle infektsiooni nähtude taastekkimise suhtes (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on kunagi esinenud ebaregulaarne südametegevus (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Rääkige oma arstiga kui teil tekib mis tahes uus nahakahjustus või muutus naha väljanägemises, sest teil on suur risk nahavähi tekkeks, vt lõik 4. Kasutage päikesekaitsevahendeid ja kontrollige regulaarselt nahka.

Teie arst kontrollib ravi ajal vajaduse korral teie vererakkude arvu.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele. Seda põhjusel, et seda ravimit pole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Calquence

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti kui võtate midagi järgmistest:

- Bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid – klaritromütsiin.
- Seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid – posakonasool, itrakonasool, vorikonasool.
- Ketokonasool – Cushingi sündroomi (haigusseisund, mille korral organism toodab liiga palju hormooni kortisool) ravim.
- HIV infektsiooni ravimid – näiteks indinaviir ja ritonaviir.
- C-hepatiidi ravimid – näiteks telapreviir.
- Rifampitsiin – antibiootikum bakteriaalsete infektsioonide (tuberkuloos) raviks.
- Migreeniravimid – ergotamiin.
- Vere naatriumisaldust suurendavad ravimid – konivaptan.
- Suurt veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid – metformiin.
- Organi äratõukereaktsiooni ennetavad ravimid – tsüklosporiin.
- Krambivastased ravimid või epilepsiaravimid – karbamasepiin ja fenütoiin.
- Pimosiid – Tourette'i sündroomi (haigusseisund, mis põhjustab tahtmatuid liigutusi, sõnu ja hääliitsusi) raviks.
- Naistepuna – depressiooni raviks kasutatav taimne ravim.
- Teofülliin – vilistava hingamise, hingelduse ja rindkere survetunde raviks kasutatav ravim.

- Metotreksaat – ravim selliste haiguste raviks, mille põhjuseks on immuunsüsteemi ebaõige toimimine (näiteks reumatoidartriit, psoriaas ja haavandiline koliit).
 - Seda ravimit tuleb võtta vähemalt 6 tundi enne või pärast Calquence'i.

Calquence'i tablettidega koos võite võtta maohappe sisaldust vähendavaid ravimeid, nagu antatsiidid (kaltsiumkarbonaat), histamiin-2 retseptori blokaatorid (ranitidiin ja famotidiin) ja prootonpumba inhibiitorid (omeprasool).

Ravimid, mis suurendavad verejooksu riski

Calquence võib soodustada verejooksude teket. Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda muud ravimit, mis suurendavad verejooksu riski:

- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (toimivad vere hüübimise vastu), näiteks atsetüülsalitsüülhape ja klopidoogreel;
- antikoagulandid (verevedeldajad), näiteks varfariin või enoksapariin.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Calquence võib kahjustada teie veel sündimata last.

Imetamine

Ärge imetage last ravi ajal Calquence'iga ja 2 päeva pärast Calquence'i viimase annuse võtmist. Ei ole teada, kas Calquence eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Calquence ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Siiski, kui te tunnete ennast Calquence'i võtmise ajal uimase, nõrga või väsinuna, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Calquence sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Calquence'i võtta

Calquence'i kirjutab teile välja üksnes arst, kellel on kogemusi vähiravimite kasutamisel. Kasutage Calquence'i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta

- Tavaline annus on üks tablett (100 mg) kaks korda ööpäevas. Võtke annused umbes 12 tunni tagant.

Kuidas ravimit võtta

- Neelake tablett alla tervelt koos veega iga päev enam-vähem samal ajal.
- Tablette ei tohi närida, purustada, lahustada ega poolitada.
- Calquence'i võib võtta koos toiduga või söögiaegade vahel.
- Te saate blistrilt kontrollida, millal te viimati Calquence'i tableti võtsite. Blistril olevad pildid aitavad teil oma annuse õigel ajal sisse võtta – päike tähistab hommikust annust ja kuu õhtust annust.

Kui te võtate Calquence'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Calquence'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge kohe lähimasse haiglasse. Võtke kaasa tabletid ja käesolev infoleht.

Kui te unustate Calquence'i võtta

- Kui annuse tavapärase võtmise ajast on möödunud vähem kui 3 tundi, võtke vahelejäädud annus kohe sisse. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Kui tavapärasest annuse võtmise ajast on möödunud rohkem kui 3 tundi, jätke vahelejäädud annus võtmata. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Calquence'i võtmine ja võtke ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse raviasutusse erakorralise meditsiini osakonda kohe, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- Verejooks. Sümptomid võivad olla musta värvi väljaheide või veri väljaheites, roosat või pruuni värvi uriin, ninaverejooksud, ootamatud verejooksud, veriokse või verikõha, uimasus, nõrkus, segasus.
- Infektsioonid. Nähud võivad olla palavik, külmavärinad, nõrkustunne või segasus, kõha, õhupuudus [kopsupõletik on **väga sage kõrvaltoime** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st) või *Aspergillus*'e infektsioonid, mis on **aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)].

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Kiire südametegevus, vahelejäädud südamelöögid, nõrk või ebaregulaarne pulss, uimasus, minestamistunne, ebamugavustunne rindkeres või õhupuudus (südamerütmihäire nähud, mida nimetatakse kodade virvenduseks ja kodade laperduseks).

Aeg-ajalt esinevad tõsised kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, segasus, hingeldus, krambid, ebaregulaarne südametegevus, tume või hägune uriin, ebatavaline väsimustunne või lihase- või liigesevalu. Need sümptomid võivad viidata tuumori lüüsi sündroomile – haigusseisund, mis tuleneb kasvajarakkude kiirest lagunemisest.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- lihase- või liigesevalu
- peavalu
- lööve
- väsimustunne (väsimus), nõrkus või energiapuudus
- iiveldus (süda on paha), oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus (harv või raskesti väljutatav roe), kõhulahtisus (sage või vedel roojamine)
- vähenenud punaste vereliblede arv, vähenenud neutrofiilide arv (valgete vereliblede tüüp) või vähenenud verehüübimist soodustavate vererakkude arv (vereliistakud)
- kõrge vererõhk
- pearinglus
- peavalu, survetunne silmade, nina või põskede piirkonnas (sinusiit)
- kurguvalu ja nohu (nasofarüingit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon (valu või põletustunne urineerimisel)

- uued kasvajad, sealhulgas nahavähk, võivad tekkida Calquence'iga ravi ajal (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Calquence'i võtmist“)

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- bronhiit (ei vaja kohest sekkumist)
- herpes

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- mäluhäired, mõtlemishäired, käimiskäänded või nägemise kaotus – need võivad olla raske ajuinfektsiooni (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia või PML) nähud
- palavik, külmavärinad, nõrkus, segasus, oksendamise ja naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi) – need võivad viidata B-hepatiidi (maksainfektsioon) taasaktiveerumisele
- lümfotsütoos (tavapärasest suurem lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) arv).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Calquence'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Calquence sisaldab

Toimeaine on akalabrutiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg akalabrutiniibi (akalabrutiniibmaleaadina).

Teised koostisosad on:

- tableti sisu: mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos (E463) ja naatriumstearüülfumaraat (vt lõik 2 „Calquence sisaldab naatriumi“);
- tableti kate: hüpromelloos (E464), kopovidoon, titaandioksiid (E171), makrogool, keskmise ahelaga triglütseriidid, kollane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Calquence välja näeb ja pakendi sisu

Calquence on oranž ovaalne kaksikkumer tablett suurusega 7,5 x 13 mm, mille ühele küljele on pimetrukis „ACA 100“ ja teine külg on sile.

Calquence on saadaval alumiiniumist blistrites, mis sisaldavad 8 või 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Igal blistril on päikese/kuu sümbolid, mis aitavad teil annust õigel ajal võtta – päike hommikuse annuse ja

kuu õhtuse annuse jaoks. Nii päikese- kui ka kuublised sisaldavad sama ravimit. Pappkarbis on 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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 24455000

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>