

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Calquence 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Calquence derinant su bendamustinu ir rituksimabu (BR) skirtas suaugusių pacientų anksčiau negydytos mantijos ląstelių limfomos gydymui, kuriems negalima atlikti autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT).

Calquence vienas (monoterapija) skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba atsparia mantijos ląstelių limfoma (MLL), kurie anksčiau nebuvo gydyti Brutono kinazės (BTK) inhibitoriumi.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Rekomenduojama Calquence monoterapijos arba derinio su kitais vaistiniais preparatais dozė yra po 100 mg akalabrutinibo 2 kartus per parą (atitinka 200 mg suminę paros dozę).

Vartojimo intervalas yra maždaug 12 val.

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

Gydant deriniais, informaciją apie dozavimą žr. kiekvieno vaistinio preparato skyrimo informaciniuose dokumentuose (išsamią informaciją apie gydymo deriniais planus žr. 5.1 skyriuje).

Calquence vartojimas kartu su bendamustinu ir rituksimabu

Calquence reikia vartoti pirmojo (1) ciklo (kiekvienas ciklas trunka 28 dienas) pirmąją (1) dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Bendamustino 90 mg/m² dozę reikia suleisti 1 ir 2 kiekvieno ciklo dieną iš viso 6 ciklus. Rituksimabo 375 mg/m² dozę reikia suleisti 1 kiekvieno ciklo dieną iš viso 6 ciklus. Pacientams, kuriems po pirmųjų 6 ciklų pasireiškia atsakas (dalinis atsakas [angl. *partial response*, PR] arba pilnutinis atsakas [angl. *complete response*, CR]), gali būti skiriama palaikomoji 375 mg/m² rituksimabo dozė kas antro ciklo 1 dieną, suvartojant ne daugiau kaip 12 papildomų dozių, pradedant nuo 8 ciklo ir baigiant 30 ciklu.

Dozės koregavimas

Nepageidaujamos reakcijos

Rekomenduojamas Calquence dozės koregavimas pasireiškus ≥ 3 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms pacientams, kuriems skirta Calquence monoterapija arba Calquence derinys su obinutuzumabu, pateikiamas 1 lentelėje.

Rekomenduojamas Calquence dozės koregavimas pasireiškus ≥ 3 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms pacientams, kurie Calquence vartoja kartu su bendamustinu ir rituksimabu, pateikiamas 2 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų *

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

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

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus ≥ 3 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms* pacientams, kurie Calquence vartoja kartu su bendamustinu ir rituksimabu

Nepageidaujama reakcija	Bendamustino dozės koregavimas[†]	Calquence dozės koregavimas
Neutropenija	Jeigu pasireiškia 3 ar 4 laipsnio neutropenija [‡] : bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant	Jeigu 4 laipsnio neutropenija trunka ilgiau kaip 7 dienas, Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją ar 3-ąją kartą

Nepageidaujama reakcija	Bendamustino dozės koregavimas[†]	Calquence dozės koregavimas
	70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [†] Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 4-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.
Trombocitopenija	Jeigu pasireiškia 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija: bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	Jeigu pasireiškia 3 laipsnio trombocitopenija su reikšmingu kraujavimu arba trombocitopenija yra 4 laipsnio, Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją ar 3-čiąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [†] Jeigu trombocitopenija su reikšmingu kraujavimu pasireiškia 3-čiąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas. Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 4-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.
Kiti 4 laipsnio hematologiniai sutrikimai [§] arba nesuvaldomas 3 laipsnio toksinis poveikis	Bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją ar 3-ąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [†] Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 4-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.
3 ar didesnio laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [†] Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 3-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.

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

† Apie bet kokią šioje lentelėje nenurodytą toksišią poveikį žr. vietinius bendamustino skyrimo informacinius dokumentus.

‡ Prieš koreguojant bendamustino dozę, reikia apsvarstyti galimybę skirti kaulų čiulpų augimo faktorių.

§ 4 laipsnio limfopenija yra tikėtina gydymo bendamustinu ir rituksimabu baigtis. Dozės koregavimas dėl limfopenijos numatomas tik tuo atveju, jei tyrėjo nuomone, tai yra svarbu kliniškai (pvz., yra susiję su pasikartojančiomis infekcijomis).

¶ Dozė gali būti vėl padidinta gydytojo nuožiūra, jei pacientas ≥ 4 savaitių toleruoja sumažintą dozę.

Papildomą informaciją apie toksiškumo valdymą žr. kiekvieno vaistinio preparato, vartojamo kartu su Calquence, skyrimo informaciniuose dokumentuose.

Sąveika

Calquence vartojimo kartu su CYP3A inhibitoriais ar induktoriais ir skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje (žr. 4.5 skyrių).

3 lentelė. Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais, induktoriais arba skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais

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

Praleista dozė

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

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Sunkios širdies ligos

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta didžiojo kraujavimo centrinėje nervų sistemoje ir virškinimo trakte atvejų, įskaitant kai kuriuos mirtinus atvejus. Tokių atvejų buvo tiek esant trombocitopenijai, tiek jos nesant. Apskritai kraujavimo reiškiniai buvo lengvesni, tarp jų buvo kraujosruvos ir petechijos (žr. 4.8 skyrių).

Kraujavimo reiškinių mechanizmas nėra pilnai aiškus.

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

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

Infekcijos

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta pavojingų infekcijų (bakterinių, virusinių, grybelinių), įskaitant mirtinus atvejus. Dauguma šių infekcijų pasireiškė be neutropenijos, o su neutropenija susijusios infekcijos pasireiškė 10,1% pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija, ir 23,9% pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas vaistinių preparatų deriniu. Be to, buvo atvejų, kai pasireiškė hepatito B viruso (HBV) ar juostinės pūslelinės viruso (HZV) reaktyvacija, aspergiliozė ar progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) (žr. 4.8 skyrių).

Viruso reaktyvacija

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

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

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

Citopenijos

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta 3 ir 4 laipsnio citopenijų, įskaitant neutropeniją, anemiją ir trombocitopeniją. Esant medicininiam poreikiui, būtina iširti visų kraujo ląstelių kieki (žr. 4.8 skyrių).

Nauji pirminiai piktybiniai navikai

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta susirgimo dar vienu piktybiniu naviku, įskaitant odos ir kitokius, atvejų. Dažnai diagnozuotas odos vėžys. Reikia stebėti, ar pacientas nesusirgo odos vėžiu, ir patarti jam saugotis saulės (žr. 4.8 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas

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

Naviko irimo sindromas

Buvo gauta pranešimų apie gydymo Calquence metu pasireiškusį naviko irimo sindromą (NIS). NIS rizikos grupei priskiriami pacientai (t. y. pacientai, turintys didelę naviko masę pradedant gydymą) turi būti vertinami dėl galimos NIS rizikos ir juos reikia atidžiai stebėti pagal kliniškes indikacijas.

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Buvo gauta pranešimų apie intersticinę plaučių ligą (IPL) / pneumonitą, pasireiškusių MLL sergančius pacientus gydant Calquence deriniu su bendamustinu ir rituksimabu. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda simptomų, rodančių IPL / pneumonitą (pvz., kosulys, dusulys ar hipoksija), ir gydyti nuo IPL / pneumonito pagal kliniškes indikacijas.

Kiti vaistiniai preparatai

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

Calquence sudėtyje yra natrio

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali padidinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A/P-gp inhibitoriai

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

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

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali sumažinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A induktoriai

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

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

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

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

Jeigu būtina mažinti skrandžio rūgštingumą, reikia rinktis antacidinį vaistinį preparatą (pvz., kalcio karbonatą) arba H_2 receptorių blokatorių (pvz., ranitidiną ar famotidiną). Intervalas tarp akalabrutinibo ir antacidinių vaistinių preparatų vartojimo turi būti bent 2 val. (žr. 4.2 skyrių). Kartu vartojant H_2 receptorių blokatorių, Calquence reikia gerti 2 val. prieš jį (arba 10 val. po jo). Protonų siurblio inhibitorių veikimo trukmė yra ilga, tarpas tarp jų ir Calquence vartojimo gali nepadėti išvengti sąveikos, todėl šių vaistinių preparatų vartojimo vienu metu būtina vengti (žr. 4.2 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentracijos plazmoje gali pakisti vartojant Calquence

CYP3A substratai

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

Akalabrutinibo poveikis CYP1A2 substratams

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia patarti nepastoti, kol vartoja Calquence.

Nėštumas

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

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

1 478 pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasireiškusios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) buvo infekcija, viduriavimas, galvos skausmas, kaulų ir raumenų skausmas, kraujosruvos, kosulys, artralgija, nuovargis, pykinimas ir išbėrimas. Trečiojo (3) ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ($\geq 5\%$), buvo infekcija, leukopenija, neutropenija, anemija, naujas pirminis piktybinis navikas ir trombocitopenija.

Calquence vartojimas kartu su obinutuzumabu

223 pacientams, vartojusiems Calquence kaip sudėtinio gydymo komponentą, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasireiškusios bet kokio laipsnio NRV buvo infekcija, kaulų ir raumenų skausmas, viduriavimas, galvos skausmas, leukopenija, neutropenija, kosulys, nuovargis, artralgija, pykinimas, svaigulys ir vidurių užkietėjimas. Trečiojo (3) ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ($\geq 5\%$), buvo leukopenija, neutropenija, infekcija, trombocitopenija ir anemija.

Calquence vartojimas kartu su bendamustinu ir rituksimabu

297 pacientams, gydytiems Calquence deriniu su bendamustinu ir rituksimabu, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasireiškusios bet kokio laipsnio NRV buvo neutropenija, pykinimas, išbėrimas, viduriavimas, kaulų ir raumenų skausmas, galvos skausmas, nuovargis, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anemija ir trombocitopenija. Trečiojo (3) ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ($\geq 5\%$), buvo neutropenija, išbėrimas, trombocitopenija,

anemija, pneumonija, naujas pirminis piktybinis navikas, hipertenzija ir naujas pirminis piktybinis navikas, išskyrus nemelanominius odos piktybinius navikus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems Calquence hematologiniams piktybiniais navikams gydyti, nustatyta toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV). Monoterapijos Calquence trukmės mediana, remiantis bendru duomenų rinkiniu, buvo 38,2 mėn. Calquence gydymo trukmės mediana pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas Calquence deriniu kartu su bendamustinu ir rituksimabu, buvo 28,6 mėn.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio eile. Be to, kiekvienos NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio pavojingumo eile.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų * hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija akalabrutinibu (n = 1 478)

<i>MedDRA</i> OSK	<i>MedDRA</i> sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (25,8)	1,2
	Pneumonija	Labai dažnas (15,8)	8,7
	Sinusitas	Labai dažnas (11,4)	0,4
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas (9,9)	1,8
	Bronchitas	Dažnas (9,7)	0,6
	Pūslelinės (<i>herpes</i>) viruso infekcijos [†]	Dažnas (9,1)	0,9
	Nosiaryklės uždegimas	Dažnas (8,3)	0
	<i>Aspergillus</i> infekcijos [†]	Nedažnas (0,7)	0,6
	Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas (0,4)	0,3
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	Naujas pirminis piktybinis navikas (NPPN) [†]	Labai dažnas (17,6)	6,7
	Nemelanominis odos piktybinis navikas [†]	Dažnas (9,9)	1,4
	NPPN, išskyrus nemelanominį odos [†]	Dažnas (9,7)	5,5
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija [†]	Labai dažnas (19,4)	17,5
	Anemija [†]	Labai dažnas (17,1)	9,5
	Trombocitopenija [†]	Labai dažnas (11,5)	6,2
	Limfocitozė	Nedažnas (0,5)	0,3
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Naviko irimo sindromas	Nedažnas (0,5)	0,4
	Galvos skausmas	Labai dažnas (36,5)	1,2

MedDRA OSK	MedDRA sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Labai dažnas (13,9)	0,1
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas †	Dažnas (7,4)	2,3
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruvos †	Labai dažnas (30,9)	0
	Sumušimai	Labai dažnas (20,7)	0
	Petechijos	Dažnas (8,9)	0
	Ekchimozės	Dažnas (5,7)	0
	Kraujavimas / hematoma †	Labai dažnas (16,3)	3,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte	Nedažnas (0,9)	0,7
	Kraujavimas į galvos smegenis	Nedažnas (0,1)	0,1
	Hipertenzija †	Labai dažnas (11,9)	4,9
	Kraujavimas iš nosies	Dažnas (8,0)	0,3
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas (36,7)	2,6
	Pykinimas	Labai dažnas (21,8)	0,8
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (15,2)	0,1
	Pilvo skausmas †	Labai dažnas (14,5)	1,2
	Vėmimas	Labai dažnas (14,0)	0,7
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas †	Labai dažnas (20,3)	0,9
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų ir kaulų skausmas †	Labai dažnas (31,9)	1,8
	Artralgija	Labai dažnas (24,0)	0,9
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (23,6)	2,0
	Astenija	Dažnas (7,0)	0,9
Tyrimai[§] (tyrimais nustatyti pokyčiai)	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ±	Labai dažnas (47,4)	10,8
	Sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius ±	Labai dažnas (43,9)	24,0
	Sumažėjęs trombocitų skaičius±	Labai dažnas (36,9)	9,5

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

† Įskaitant kartotines NRV sąvokas.

± Nurodytas laboratorinių pokyčių, o ne pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, dažnis.

§ Pateikiama pagal CTCAE laipsnius.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą * hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, vartojusiems akalabrutinibą kaip sudėtinio gydymo komponentą (n = 520)

	Calquence + obinutuzumabas N=223		Calquence + BR N=297	
<i>MedDRA</i> OSK ir <i>MedDRA</i> sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Infekcijos ir infestacijos				
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (31,4)	1,8	Labai dažnas (18,2)	0,3
Sinusitas	Labai dažnas (15,2)	0,4	Dažnas (6,4)	0
Nosiaryklės uždegimas	Labai dažnas (13,5)	0,4	Dažnas (5,4)	0
Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas (13)	0,9	Labai dažnas (11,1)	1,7
Pneumonija	Labai dažnas (10,8)	5,4	Labai dažnas (16,2)	8,8
Bronchitas	Dažnas (9,9)	0	Dažnas (6,4)	0,3
Pūslelinės (<i>herpes</i>) viruso infekcijos †	Dažnas (6,7)	1,3	Labai dažnas (12,8)	1,0
Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija	Nedažnas (0,4)	0,4	Dažnis nežinomas	0
Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas (0,9)	0,1	Dažnas (1,3)	0,3
<i>Aspergillus</i> infekcijos †	Dažnis nežinomas	0	Nedažnas (0,3)	0,3
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai				
Naujas pirminis piktybinis navikas †(NPPN)	Labai dažnas (13)	4,0	Labai dažnas (17,8)	7,4
Nemelanominis odos piktybinis navikas †	Dažnas (7,6)	0,4	Labai dažnas (11,1)	2,0
NPPN, išskyrus nemelanominį odos†	Dažnas (6,3)	3,6	Dažnas (9,8)	5,4
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Neutropenija †	Labai dažnas (31,8)	30	Labai dažnas (54,9)	50,2
Trombocitopenija †	Labai dažnas (13,9)	9	Labai dažnas (22,9)	9,8
Anemija †	Labai dažnas (11,7)	5,8	Labai dažnas (24,2)	9,4
Limfocitozė	Nedažnas (0,4)	0,4	Nedažnas (0,7)	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Naviko irimo sindromas	Dažnas (1,8)	1,3	Dažnas (1,3)	1,3
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	Labai dažnas (43)	0,9	Labai dažnas (30,3)	1,3
Svaigulys	Labai dažnas (23,8)	0	Labai dažnas (14,5)	0,7

	Calquence + obinutuzumabas N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK ir MedDRA sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Širdies sutrikimai				
Prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas †	Dažnas (3,1)	0,9	Dažnas (6,7)	4,0
Kraujagyslių sutrikimai				
Kraujosruvos †	Labai dažnas (38,6)	0	Labai dažnas (14,1)	0,3
Sumušimai	Labai dažnas (27,4)	0	Labai dažnas (11,1)	0
Petechijos	Labai dažnas (11,2)	0	Dažnas (2,0)	0
Ekchimozės	Dažnas (3,1)	0	Dažnas (3,0)	0,3
Kraujavimas / hematoma †	Labai dažnas (17,5)	1,3	Labai dažnas (15,5)	1,0
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažnas (3,6)	0,9	Nedažnas (0,3)	0
Kraujavimas į galvos smegenis	Nedažnas (0,9)	0	Dažnis nežinomas	0
Hipertenzija †	Labai dažnas (13,5)	3,6	Labai dažnas (12,5)	5,7
Kraujavimas iš nosies	Dažnas (8,5)	0	Dažnas (2,7)	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Pneumonitas ±	-	-	Dažnas (2,4)	0,3
Virškinimo trakto sutrikimai				
Viduriavimas	Labai dažnas (43,9)	4,5	Labai dažnas (37,4)	3,0
Pykinimas	Labai dažnas (26,9)	0	Labai dažnas (42,8)	1,3
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (20,2)	0	Labai dažnas (24,6)	1,0
Vėmimas	Labai dažnas (19,3)	0,9	Labai dažnas (25,6)	0,7
Pilvo skausmas †	Labai dažnas (14,8)	1,3	Labai dažnas (12,1)	2,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Išbėrimas †	Labai dažnas (30,9)	1,8	Labai dažnas (39,1)	9,8
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Raumenų ir kaulų skausmas †	Labai dažnas (44,8)	2,2	Labai dažnas (34,3)	3,7
Artralgija	Labai dažnas (26,9)	1,3	Labai dažnas (17,5)	0,7
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Nuovargis	Labai dažnas (30,5)	1,8	Labai dažnas (29,3)	2,7
Astenija	Dažnas (7,6)	0,4	Labai dažnas (10,4)	1,0
Tyrimai[¶]				
Sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius [§]	Labai dažnas (57,4)	35	Labai dažnas (76,8)	56,6
Sumažėjęs trombocitų skaičius [§]	Labai dažnas (46,2)	10,8	Labai dažnas (69,4)	17,8
Sumažėjusi hemoglobino koncentracija [§]	Labai dažnas (43,9)	9	Labai dažnas (79,5)	10,8

	Calquence + obinutuzumabas N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK ir MedDRA sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ‡	-	-	Dažnas (9,1)	4,4
Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas ‡	-	-	Dažnas (8,1)	3,0

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

† Įskaitant kartotines NRV sąvokas.

‡ Buvo pranešta apie vieną mirtą atvejį.

§ Nurodytas laboratorinių pokyčių, o ne pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, dažnis.

¶ Pateikiama pagal CTCAE laipsnius.

‡ Nepageidaujama reakcija pasireiškė tik Calquence + BR grupėje ECHO tyrimo metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų atvejai

Iš 1 478 pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 14,6% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo pneumonija, trombocitopenija ir viduriavimas. Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta 5,9% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo hepatito B reaktyvacija, sepsis ir viduriavimas.

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

Iš 297 pacientų, vartojusių Calquence derinį su bendamustinu ir rituksimabu, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 42,8% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo COVID-19, COVID-19 pneumonija, neutropenija ir pneumonija. Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta 10,1% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo neutropenija ir vėmimas.

Senyvi pacientai

Iš 1 478 pacientų, įtrauktų į monoterapijos Calquence tyrimus, 42% buvo nuo > 65 iki < 75 metų amžiaus, o 20,6% – 75 metų ir vyresni. Palyginus 65 metų ir vyresnius pacientus su jaunesniais, kliniškai reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Širdies elektrofiziologija

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Anksčiau negydyta LLL sergantys pacientai

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

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

- Calquence + obinutuzumabo (Calquence+G) grupės pacientai vartojo po 100 mg Calquence 2 kartus per parą nuo pirmojo ciklo pirmos dienos, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Obinutuzumabas vartotas nuo antrojo ciklo pirmos dienos ne daugiau kaip 6 gydymo ciklus: antrojo ciklo metu po 1 000 mg per pirmas 2 dienas (100 mg

pirmą ir 900 mg – antrą), 8-ą bei 15-ą dienomis, o nuo trečiojo iki septintojo ciklo – po 1 000 mg pirmą dieną. Visi gydymo ciklai truko po 28 dienas.

- Calquence monoterapijos grupės pacientai vartojo po 100 mg Calquence 2 kartus per parą, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
- Obinutuzumabo + chlorambucilo (GClb) grupės pacientai vartojo obinutuzumabą ir chlorambucilą ne daugiau kaip 6 gydymo ciklus. Obinutuzumabas pirmojo ciklo metu vartotas po 1 000 mg per pirmas 2 dienas (100 mg pirmą ir 900 mg – antrą), 8-ą bei 15-ą dienomis, o nuo antrojo iki šeštojo ciklo – po 1 000 mg pirmą dieną. Be to, vartota 0,5 mg/kg chlorambucilo 1-ą ir 15-ą dienomis nuo pirmojo iki šeštojo ciklo. Visi gydymo ciklai truko po 28 dienas.

Pacientai buvo stratifikuoti pagal 17p delecijos mutacijos buvimą (buvo ar nebuvo), būklę pagal ECOG (0-1 plg. su 2) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika ir Vakarų Europa plg. su kitais). Patvirtinus ligos progresavimą, 45 pacientai, randomizuoti į GClb grupę, buvo perkelti į Calquence monoterapijos grupę. 6 lentelėje apibendrintos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės.

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

Savybė	Calquence ir obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas ir chlorambucilas N = 177
Amžius metais: mediana (diapazonas)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Vyrai (%)	62	62	59,9
Europidai (%)	91,6	95	93,2
ECOG būklė 0-1 (%)	94,4	92,2	94,4
Laiko po diagnozės nustatymo mediana (mėnesiai)	30,5	24,4	30,7
Didelė navikinė masė, limfmazgiai ≥ 5 cm (%)	25,7	38	31,1
Citogenetiniai duomenys/ <i>FISH</i> kategorija (%)			
17p delecija	9,5	8,9	9
11q delecija	17,3	17,3	18,6
TP53 mutacija	11,7	10,6	11,9
<i>IGHV</i> be mutacijų	57,5	66,5	65,5
Sudėtinis kariotipas (≥ 3 anomalijos)	16,2	17,3	18,1
<i>Rai</i> stadija (%)			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, *PFS*) lyginant Calquence+G ir GClb grupes. Vertinimą atliko Nepriklausomas peržiūros komitetas (angl. *Independent Review Committee*, *IRC*) pagal Tarptautinės lėtinės limfocitinės leukemijos darbo grupės (angl. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*, *IWLL*) 2008 m. kriterijus, į kuriuos įtrauktas patikslinimas dėl su gydymu susijusios limfocitozės (*Cheson* 2012). Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 28,3 mėn., *IRC* nustatytas *PFS* parodė statistiškai reikšmingą ligos progresavimo ir mirties rizikos sumažėjimą 90% anksčiau negydytiems LLL sergantiems Calquence+G grupės pacientams (palyginus su GClb grupe). Veiksmingumo duomenys pateikiami 7 lentelėje.

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

	Calquence ir obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas ir chlorambucilas N = 177
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo *			
Atvejų skaičius (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Mirčių skaičius (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NP	NP (34,2, NP)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % PI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P reikšmė	< 0,0001	< 0,0001	-
24 mėn. įvertis, % (95 % PI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Bendras išgyvenamumas ^a			
Mirčių skaičius (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Rizikos santykis (95 % PI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Geriausias bendras atsako dažnis * (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%)	168 (93,9)	153 (85,5)	139 (78,5)
(95 % PI)	(89,3, 96,5)	(79,6, 89,9)	(71,9, 83,9)
P reikšmė	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

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

* Pagal IRC vertinimą.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

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

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

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

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

	Calquence monoterapija			Calquence+G		
	N	Rizikos santykis	95% PI	N	Rizikos santykis	95% PI
Del 17P ir (arba) TP53 mutacija Taip Ne	23 156	0,23 0,19	(0,09, 0,61) (0,11, 0,31)	25 154	0,10 0,10	(0,03, 0,34) (0,05, 0,18)
IGHV mutacija Mutavęs Nemutavęs	58 119	0,69 0,11	(0,31, 1,56) (0,07, 0,19)	74 103	0,15 0,08	(0,04, 0,52) (0,04, 0,16)
Del 11q Taip Ne	31 148	0,07 0,26	(0,02, 0,22) (0,16, 0,41)	31 148	0,09 0,10	(0,03, 0,26) (0,05, 0,20)
Sudėtinis kariotipas Taip Ne	31 117	0,10 0,27	(0,03, 0,33) (0,16, 0,46)	29 126	0,09 0,11	(0,03, 0,29) (0,05, 0,21)

Ilgalaikio stebėjimo duomenys gauti per laikotarpį, kurio mediana buvo 58,2 mėn. CALQUENCE+G grupei, 58,1 mėn. – Calquence grupei ir 58,2 mėn. – GClb grupei. Tyrėjų nustatyto PFS mediana CALQUENCE+G ir CALQUENCE monoterapijos grupėms nebuvo pasiekta, o GClb grupei ji buvo 27,8 mėn. Vėliausią kartą fiksuojant duomenis, iš viso 72 pacientai (40,7%), iš pradžių randomizuoti į GClb grupę, buvo perėję į CALQUENCE monoterapijos grupę. Bendro išgyvento laikotarpio mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje. Iš viso mirė 76 tirti asmenys: CALQUENCE+G grupėje – 18 (10,1%), CALQUENCE monoterapijos grupėje – 30 (16,8%) ir GClb grupėje – 28 (15,8%).

9 lentelė. Tyrėjų nustatyto veiksmingumo LLL sergantiems pacientams duomenys (ELEVATE-TN tyrimas)

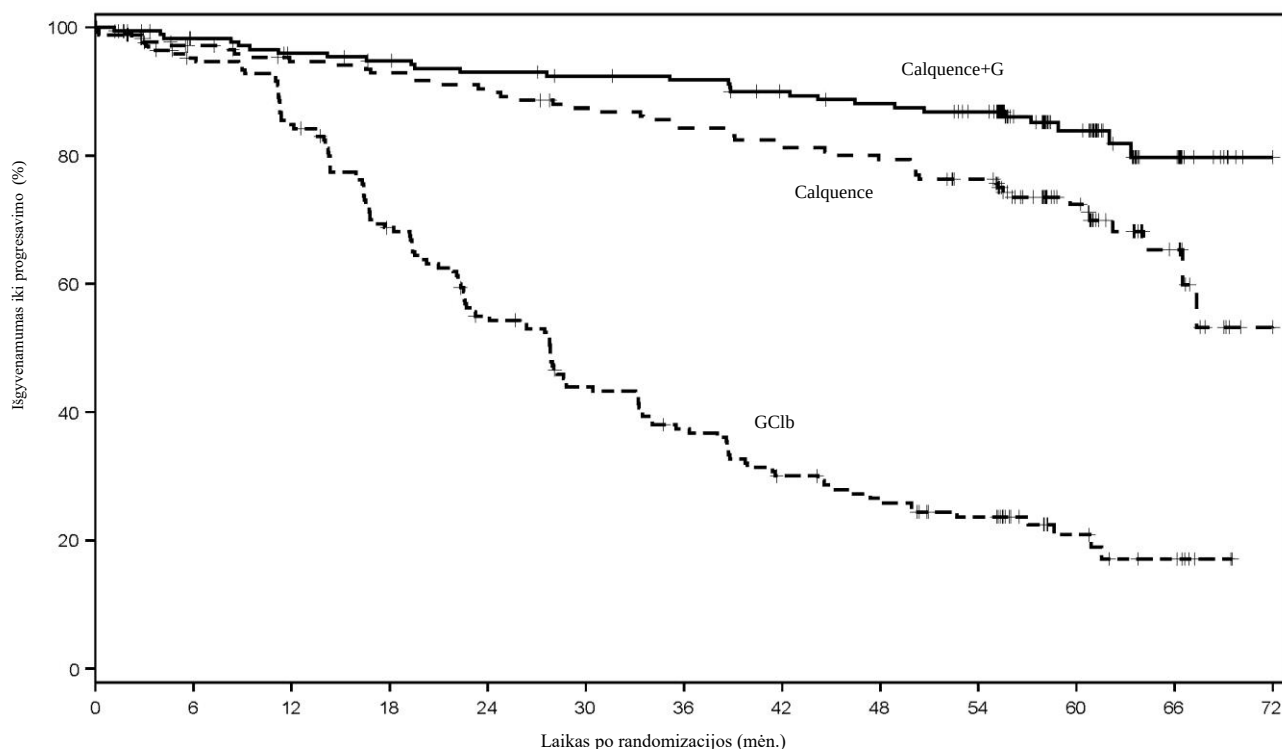
	CALQUENCE + obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas + chlorambucilas N = 177
Išgyvenamumas iki progresavimo			
Atvejų skaičius (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Mirčių skaičius (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (95% PI), mėn. *	NP	NP (66,5, NP)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95% PI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Bendras išgyvenamumas			
Mirčių skaičius (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
HR (95 % PI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta.

* 95% pasikliautinis intervalas pagal Kaplan-Meier.

[†] Pagal stratifikuotą Cox proporcingos rizikos modelį rizikos santykiui (95 % PI), stratifikuotam pagal 17p delecijos buvimą (taip arba ne).

1 pav. Tyrėjų nustatyto PFS Kaplan-Meier kreivės LLL sergantiems pacientams (ELEVATE-TN tyrimas, ITT populiacija)



Lankas po randomizacijos (men.)																										
Mėn.	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	
Calquenc e	17 9	16 7	16 3	15 8	15 6	15 5	15 3	15 0	14 9	14 6	14 2	14 1	13 7	13 5	13 3	13 0	12 9	12 4	12 0	9 3	6 3	6 3	6 2	6 9	7 0	
Calquenc e+G	17 9	17 5	17 0	16 8	16 4	16 3	16 0	15 7	15 6	15 3	15 2	15 1	15 6	14 4	14 1	14 0	14 8	13 3	13 9	9 5	6 3	3 9	2 7	7 1		
GClb	17 7	16 3	15 6	15 3	13 9	12 5	11 0	10 0	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	2 0	1 3	8	7	2	0	

LLL sirgę pacientai, kuriems anksčiau taikytas bent vienas gydymas

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

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti:

- Calquence 100 mg 2 kartus per parą, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis;

arba

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

Pacientai buvo stratifikuoti pagal 17p delecijos mutacijos buvimą (yra ar nėra), būklę pagal ECOG (0-1, plg. su 2) bei anksčiau taikytų gydymų skaičių (1-3, plg. su ≥ 4). Patvirtinus ligos progresavimą, 35 pacientams, kurie anksčiau buvo randomizuoti vartoti idelalizibą ir rituksimabą arba bendamustiną

ir rituksimabą (tyrėjo pasirinkimu), šie vaistai buvo pakeisti į Calquence. 10 lentelėje apibendrintos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės.

10 lentelė. LLL sirgusių pacientų pradinės savybės ASCEND tyrimo metu

Savybė	Calquence monoterapija N=155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N=155
Amžiaus metais mediana (diapazonas)	68 (32-89)	67 (34-90)
Vyrai (%)	69,7	64,5
Europidai (%)	93,5	91,0
ECOG būklė (%)		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Laiko po diagnozės mediana (mėnesiai)	85,3	79,0
Daug navikinės masės, ≥ 5 cm limfmazgiai (%)	49,0	48,4
Anksčiau taikytų LLL gydymų skaičiaus mediana (diapazonas)	1 (1-8)	2 (1-10)
Anksčiau taikytų LLL gydymų skaičius (%)		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenetiniai duomenys / FISH kategorija (%)		
17p delecija	18,1	13,5
11q delecija	25,2	28,4
TP53 mutacija	25,2	21,9
Nemutavęs IGHV	76,1	80,6
Sudėtinis kariotipas (≥ 3 anomalijos)	32,3	29,7
Rai Stadija (%)		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo *PFS*, kuri nustatė *IRC* pagal *IWLL* 2008 m. kriterijus, į kuriuos įtrauktas patikslinimas dėl su gydymu susijusios limfocitozės (*Cheson* 2012). Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 16,1 mėn., *PFS* parodė 69% (statistiškai reikšmingai) mažesnę mirties ir ligos progresavimo riziką vartojant Calquence. Veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. *PFS Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 2 pav.

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

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo *		
Atvejų skaičius (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
<i>PD</i> , n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
Mirčių skaičius (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95% PI) mėnesiai	NP	16,5 (14,0, 17,1)
$HR^{\dagger}$ (95% PI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P reikšmė	< 0,0001	
15 mėn. įvertis, % (95% PI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Bendras išgyvenamumas ^a		
Mirčių skaičius (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Rizikos santykis (95 % PI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Geriausias bendras atsako dažnis * (CR + CRi + nPR + PR) **		
ORR, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(95 % PI)	(74,4, 86,6)	(68,1, 81,6)
P reikšmė	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Atsako trukmė (DoR)		
Mediana (95% PI) mėnesiai	NR	13,6 (11,9, NP)

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

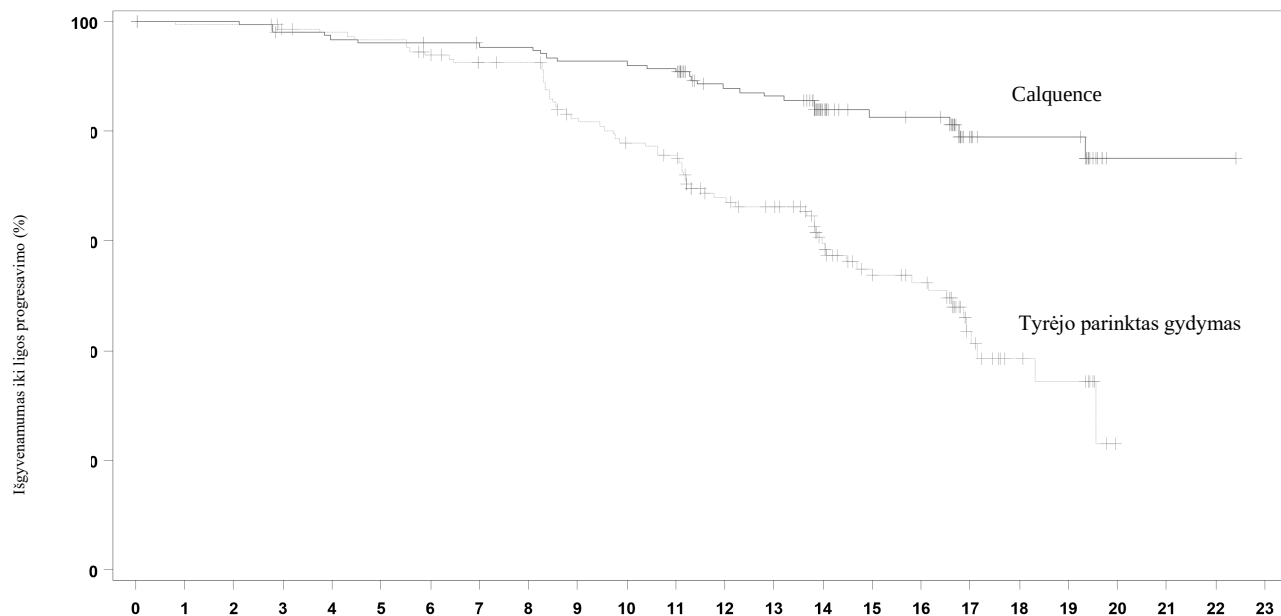
* IRC vertinimu.

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

** *CRi* ir *nPR* reikšmės buvo 0.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

2 pav. LLL sergančių pacientų PFS, įvertinto IRC, Kaplan-Meier kreivė (ASCEND tyrimas, ITT populiacija)



Laikas po randomizacijos (mėn.)

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

Calquence vartojusių pacientų *PFS* duomenys buvo nuoseklūs visuose pogrupiuose, įskaitant didelės rizikos požymius. Didelės rizikos LLL populiacijai (turintiems 17p deleciją, 11q deleciją, TP53 mutaciją, nemutavusį *IGHV*) *PFS HR* buvo 0,25 [95% PI – nuo 0,16 iki 0,38)].

12 lentelė. *PFS*, įvertinto *IRC*, pogrupių analizė (ASCEND tyrimas)

	Calquence monoterapija		
	N	Rizikos santykis	95% PI
Visi tiriamieji	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17P			
Taip	28	0,21	(0,07, 0,68)
Ne	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53 mutacija			
Taip	39	0,24	(0,11, 0,56)
Ne	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P arba TP53 mutacija			
Taip	45	0,21	(0,09, 0,48)
Ne	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV mutacija			
Mutavęs	33	0,32	(0,11, 0,94)
Nemutavęs	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Taip	39	0,28	(0,11, 0,70)
Ne	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleksinis kariotipas			
Taip	50	0,32	(0,16, 0,63)
Ne	97	0,23	(0,12, 0,44)

Atliekant galutinę analizę, Calquence grupės pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 46,5 mėn., IR/BR – 45,3 mėn.; Calquence grupės pacientams nustatyta 72% mažesnė ligos progresavimo ar mirties, įvertintų tyrėjo, rizika. *PFS* tyrėjo vertinimu medianos Calquence grupės tiriamieji nepasiekė, o IR/BR grupėje ji buvo 16,8 mėn. Tyrėjų vertinto veiksmingumo duomenys pateikiami 13 lentelėje. *PFS*, įvertinto tyrėjų, *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 3 pav.

13 lentelė. Veiksmingumo LLL sergantiems pacientams galutinės analizės duomenys (ASCEND tyrimas, tyrėjo vertinimas)

	Calquence monoterapija N = 155	Tyrėjo parinktas gydymas: idelalisibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituximabas N = 155
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo *		
Atvejų skaičius (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Mirčių skaičius (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (95% PI) mėnesiais	NP	16.8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95 % PI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Bendras išgyvenamumas ^a		
Mirčių skaičius (%)	41 (26,5)	54 (34,8)

	Calquence monoterapija N = 155	Tyrėjo parinktas gydymas: idelalisibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituximabas N = 155
Rizikos santykis (95% PI) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

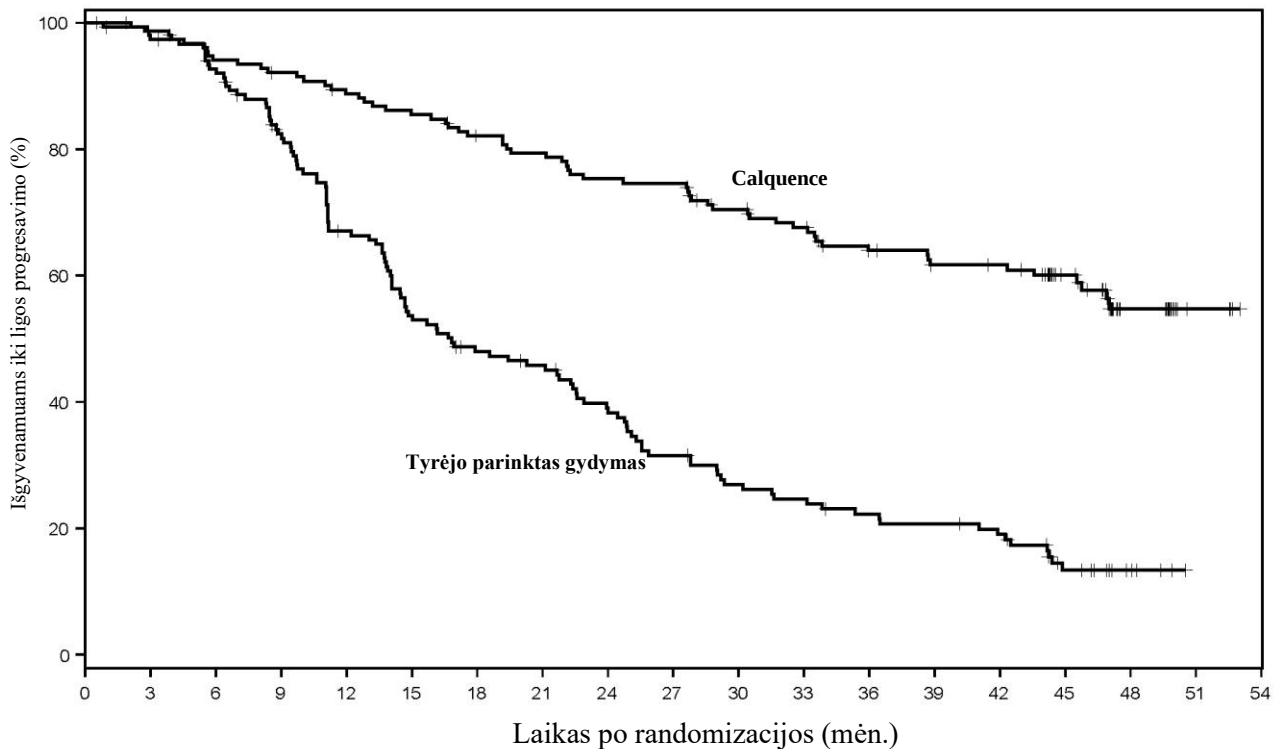
PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta, PD (angl. *progressive disease*) – ligos progresavimas

* Tyrėjo vertinimu.

^a OS mediana nepasiekta abiejose grupėse, OS P = 0,0783.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

3 pav. LLL sergančių pacientų PFS Kaplan-Meier kreivės galutinės analizės duomenimis (ASCEND tyrimas, tyrėjo vertinimas)



Mėn.	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
Tyrėjo parinktas gydymas	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Galutinės analizės metu, Calquence vartojusių pacientų PFS, įvertintų tyrėjo, duomenys buvo nuoseklūs visuose pogrupiuose, įskaitant didelės rizikos požymius, taip pat buvo nuoseklūs su gautais pirminės analizės metu.

Pacientai, sergantys anksčiau negydyta MLL

Calquence saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra diagnozuota anksčiau negydyta MLL, buvo tirti, atliekant ECHO tyrimą (tai yra atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas daugelyje centrų atliktas 3 fazės tyrimas). Į ECHO tyrimą buvo įtraukti 598 pacientai, kurie yra 65 metų ar vyresni ir jiems yra patvirtinta MLL diagnozė, dėl kurios anksčiau nebuvo gydyta.

Pacientai atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į 2 grupes, kuriose jiems buvo paskirtas gydymas:

- Calquence kartu su bendamustinu ir rituksimabu (Calquence + BR) grupė: Calquence 100 mg dozė buvo vartojama 2 kartus per parą nuo 1 ciklo 1 dienos nepertraukiamai. 90 mg/m² bendamustino dozė buvo suleidžiama į veną per 30 minučių kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 ir 2 dienomis; ir 375 mg/m² rituksimabo dozė buvo suleidžiama į veną

kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 dieną. Calquence + BR buvo vartojami ne ilgiau kaip 6 gydymo ciklus (įvadinis gydymas).

- Placebas kartu su bendamustinu ir rituksimabu (placebo + BR) grupė: placebo buvo vartojamas 2 kartus per parą nuo 1 ciklo 1 dienos nepertraukiamai. 90 mg/m² bendamustino dozė buvo suleidžiama į veną per 30 minučių kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 ir 2 dienomis; ir 375 mg/m² rituksimabo dozė buvo suleidžiama į veną kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 dieną. Calquence + BR buvo vartojami ne ilgiau kaip 6 gydymo ciklus (įvadinis gydymas).

Calquence arba placebo buvo vartojami nepertraukiamai iki tol, kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis. Po indukcinio gydymo pacientams, kuriems pasireiškė atsakas (PR arba CR), buvo skirta palaikomoji 375 mg/m² rituksimabo dozė kiekvieno kito ciklo 1 dieną, suvartojant ne daugiau kaip 12 papildomų dozių per ne daugiau kaip 30 ciklų. Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į placebo + BR grupę, patvirtinus ligos progresavimą, buvo leidžiama pereiti į monoterapijos Calquence 100 mg doze du kartus per parą grupę iki tol, kol antrąjį kartą pasireiškė ligos progresavimas ar nepriimtinas toksinis poveikis.

Pacientų atsitiktinė imtis buvo stratifikuojama, atsižvelgiant į geografinį regioną (Šiaurės Amerika, palyginti su Vakarų Europa, palyginti su kitais regionais) ir supaprastinto tarptautinio mantijos ląstelių limfomos prognozės indekso (angl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI*) balą (0–3, palyginti su 4–5, palyginti su 6–11).

Amžiaus mediana – 71 metai (65–86), 70,7% tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 78,3% – baltųjų rasės, 93,1% tiriamųjų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0–1. Supaprastinto MIPI balas buvo mažas (0–3) 33,1% tiriamųjų, vidutinio dydžio (4–5) – 42,8% ir didelis (6–11) – 24,1% pacientų. Iš viso 37,7% pacientų naviko masė buvo ≥ 5 cm ir 86% buvo nustatyta IV ligos stadija pagal Ann Arbor. Buvo stebėti agresyvūs MLL variantai (pvz.: blastoidinė ir pleomorfine formos buvo nustatytos atitinkamai 7,7% ir 5,5% pacientų). Iš viso 47,8% pacientų Ki-67 balas buvo $\geq 30\%$. Pradinės savybės abiejose grupėse buvo panašios.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival, PFS*), kurį įvertino nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas (angl. *Independent Review Committee, IRC*) pagal 2014 Lugano ne Hodžkino limfomos (NHL) klasifikaciją asmenims, sergantiems anksčiau negydyta MLL. Be to, IRC taip pat įvertino bendrąjį atsako dažnį (angl. *overall response rate, ORR*).

IRC įvertino PFS po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana – 49,8 mėn.

Po papildomų 6 mėn. tolesnio stebėjimo atlikus pirminę PFS analizę, kai stebėjimo mediana buvo 63,0 mėnesiai, bendrojo išgyvenimo mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje. Iš viso buvo užregistruota 218 mirties atvejų: 105 (35,1%) gydymo Calquence + BR grupėje ir 113 (37,8%) placebo + BR grupėje. Veiksmingumo duomenys pateikiami 14 lentelėje. PFS Kaplan-Meier kreivės pavaizduotos 4 pav.

14 lentelė. Veiksmingumo pacientams, kuriems yra diagnozuota anksčiau negydyta MLL, duomenys (ECHO tyrimas)

	Calquence + BR N=299	Placebas + BR N=299
IRC įvertintas PFS		
Mediana (95% PI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (95% PI) (stratifikuota) *	0,73 (0,57, 0,94)	
p-reikšmė ‡	0,0160	
IRC įvertintas ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% PI	87.3, 93.8	83.9, 91.3

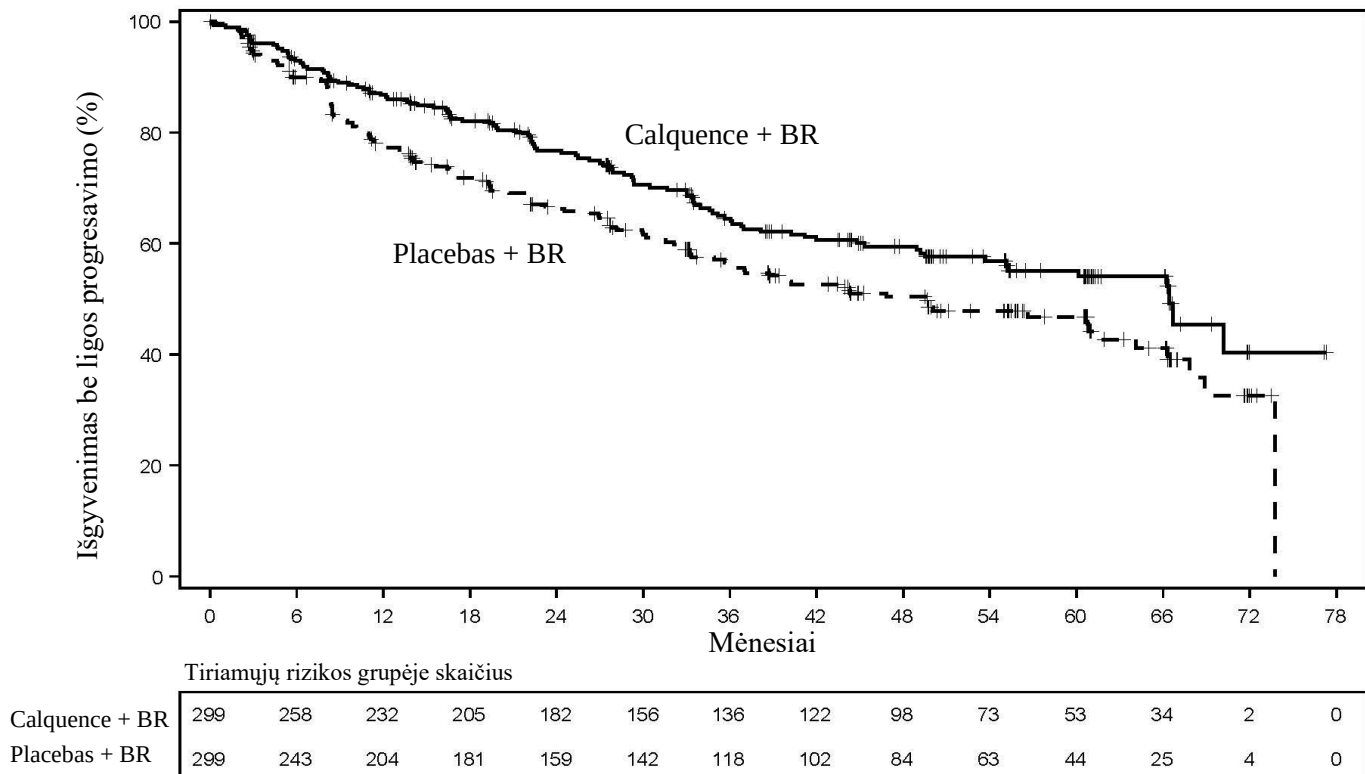
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-reikšmė	0,2196	-

HR = angl. *hazard ratio* = rizikų santykis. CR = angl. *complete response* = pilnutinis atsakas. PR = angl. *partial response* = dalinis atsakas. NE = nevertinamas.

* Stratifikuota pagal atsitiktinės atrankos stratifikacijos veiksnius: geografinis regionas (Šiaurės Amerika, Vakarų Europa, kiti regionai) ir supaprastinto *MIPI* balą (maža rizika [0–3], vidutinė rizika [4–5], didelė rizika [6–11]) pagal *IXRS* surinktus duomenis. Apskaičiuota, remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu rizikos santykiui nustatyti (95% PI).

† Apskaičiuota, remiantis stratifikuotu logaritminio rango (*log-rank*) kriterijumi p-reikšmei apskaičiuoti.

4 pav. IRC įvertinto anksčiau negydyta MLL sergančių pacientų PFS Kaplan-Meier kreivės (ECHO tyrimas)



MLL sergantys pacientai, kuriems buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymas

CALQUENCE saugumas ir veiksmingumas gydant MLL sergančius pacientus buvo tirtas atviru būdu daugelyje centrų atliekant vienos grupės 2 fazės tyrimą (ACE-LY-004), kuriame dalyvavo 124 anksčiau gydyti pacientai. Visi pacientai vartojo CALQUENCE 100 mg per burną du kartus per parą iki tol, kol liga ėmė progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksiškumas. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti BTK arba BCL-2 inhibitoriais. Pirminė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo vertinamas bendrojo atsako dažnis (ORR) pagal Lugano ne Hodžkino limfomos (NHL) klasifikaciją. Atsako trukmė (*DoR*) buvo papildoma vertinamoji baigtis. Veiksmingumo duomenys atliekant galutinę (54 mėnesių duomenų) analizę pateikti 15 lentelėje.

Galutinėje analizėje amžiaus mediana buvo 68 metai (kitimo sritis – nuo 42 iki 90 metų), 79,8% tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 74,2% – baltųjų rasės. Pradedant tyrimą, 92,8% pacientų funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio po diagnozavimo mediana buvo 46,3 mėnesio, o anksčiau taikytų gydymų skaičiaus mediana – 2 (kitimo sritis – nuo 1 iki 5), įskaitant 17,7% tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. Dažniausi anksčiau skirti gydymo režimai buvo CHOP pagrindu (51,6%) ir ARA-C (33,9%). Pradedant tyrimą, 37,1% pacientų turėjo bent vieną naviką, kurio ilgiausias skersmuo buvo ≥ 5 cm, 72,6% turėjo ektranodalinių pažeidimų, tarp jų – 50,8% buvo pažeisti kaulų čiulpai. Vidutinį supaprastinto *MIPI*

skalės (apima amžių, ECOG balą, pradinį laktatdehidrogenazės aktyvumą ir baltųjų kraujo ląstelių skaičių) rodmenį turėjo 43,5%, o didelį – 16,9% pacientų.

15 lentelė. ORR ir DoR pacientams, sergantiems MLL (ACE-LY-004; 54 mėnesių duomenų galutinė analizė)

	Tyrėjo įvertinimas po 54 mėnesių N=124 n (%) (95% PI*)
Bendrojo atsako dažnis (ORR)	
Bendras atsako dažnis	101 (81,5%) (73,5, 87,9)
Pilnutinis atsakas	59 (47,6%) (38,5, 56,7)
Dalinis atsakas	42 (33,9%) (25,6, 42,9)
Nevertintina †	3 (2,4%) (0,5, 6,9)
Atsako trukmė (DoR)	
Mediana (mėnesiai)	28,6 (17,5, 39,1)
PI = pasikliautinis intervalas *95% tikslusis binominis pasikliautinis intervalas. †Apima tiriamuosius, kurie nebuvo tinkamai įvertinti po pradinio ištyrimo.	

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Calquence tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis subrendusių B ląstelių neoplazijų gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Akalabrutinibo ir jo aktyviojo metabolito ACP-5862 farmakokinetika tirta sveikų žmonių ir B ląstelių piktybiniais navikais sirgusių pacientų organizme. Akalabrutinibo rodikliai yra proporcingi dozei; vartojant 75-250 mg dozes, akalabrutinibo ir ACP-5862 farmakokinetika būna beveik tiesinė. Populiacinio farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, akalabrutinibo ir ACP-5862 farmakokinetika įvairiais B ląstelių piktybiniais navikais sergančių pacientų organizme yra panaši. B ląstelių piktybiniais navikais (įskaitant LLL) sergantiems pacientams vartojant rekomenduojamą dozę (100 mg 2 kartus per parą), ploto po akalabrutinibo koncentracijos plazmoje kreivę paros geometrinis vidurkis esant pusiausvyrinei koncentracijai (AUC_{24h}) ir didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo atitinkamai 1 679 ng×val./ml ir 438 ng/ml, o ACP-5862 – atitinkamai 4 166 ng×val./ml ir 446 ng/ml.

Absorbcija

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

Maisto įtaka akalabrutinibo farmakokinetikai

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija / metabolizmas

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

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

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

Sąveika su pernašos baltymais

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

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

Eliminacija

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

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

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

Ypatingos populiacijos

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

Vaikų populiacija

Calquence farmakokinetikos tyrimų jaunesnių kaip 18 metų pacientų organizme neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

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

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Akalabrutinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Genotoksiškumas, mutageniškumas ir fototoksiškumas

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

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

Kartotinių dozių toksiškumas

Visas dozes gavusių žiurkių kasose rasta nuo minimalių iki lengvo laipsnio mikroskopinių pokyčių (salelių kraujavimas, pigmentacija, uždegimas, fibrozė). Iki 6 mėnesių trukmės žiurkių tyrimų metu rasta nekenksmingų nuo minimalaus iki lengvo laipsnio inkstų pokyčių (kanalėlių bazofilija, kanalėlių regeneracija ir uždegimas), kurių nesukėlusi dozė (*No Observed Adverse Effect level, NOAEL*) buvo 30 mg/kg per parą. Vidutinė ekspozicija (AUC) esant *NOAEL* žiurkių patinams ir patelėms buvo atitinkamai 0,6 ir 1 klinikinės, susidarančios vartojant rekomenduojamą 100 mg 2 kartus per parą dozę. Mažiausia dozė, sukėjusi nepageidaujamą poveikį (angl. *Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL*) ilgalaikio žiurkių tyrimo metu, buvo 100 mg/kg per parą – pasireiškė laikinų inkstų (vidutinio laipsnio kanalėlių degeneracija) ir kepenų pokyčių (atskirų hepatocitų nekrozė). Ši dozė sukėlė ekspoziciją, kurios riba 4,2 karto viršijo klinikinę, susidarančią vartojant rekomenduojamą dozę po 100 mg 2 kartus per parą. 9 mėnesių trukmės šunų tyrimų metu *NOAEL* buvo 10 mg/kg per parą. Šios dozės sukelta ekspozicija (pagal AUC) 3 kartus viršijo klinikinę, susidarančią vartojant rekomenduojamą dozę. Šunims duodant 30 mg/kg per parą, AUC 9 kartus viršijo klinikinę bei pasireiškė minimali inkstų kanalėlių degeneracija, nedidelis blužnies svorio sumažėjimas, trumpalaikis

minimalus ar lengvas eritrocitų masės sumažėjimas bei ALT ir ŠF koncentracijos padidėjimas. Toksinis poveikis žiurkių širdims (kraujavimas miokarde, uždegimas, nekrozė) ir šunų širdims (perivaskulinis ar kraujagyslių uždegimas) pastebėtas tik tiems gyvūnams, kurie nudvėsė tiriant dozes, viršijančias didžiausią toleruojamą (angl. *maximum tolerated dose*, *MTD*). Ekspozicija (AUC) žiurkėms ir šunims, kuriems rasta širdies pokyčių, buvo atitinkamai bent 6,8 ir 25 kartus didesnė už klinikinę. Galimybės įvertinti, ar širdies pokyčiai laikini, nebuvo, nes jų rasta tik dozei viršijus *MTD*.

Toksinis poveikis reprodukcijai

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

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

Kapsulės korpusas

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

Dažai

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data – 2020 m. lapkričio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Calquence 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg akalabrutinibo (*acalabrutinibum*) (akalabrutinibo maleato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Oranžinė, 7,5 x 13 mm dydžio, ovali, abipus išgaubta tabletė, kurios viena pusė turi įspaudą „ACA 100“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Calquence derinant su bendamustinu ir rituksimabu (BR) skirtas suaugusių pacientų anksčiau negydytos mantijos ląstelių limfomos gydymui, kuriems negalima atlikti autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT).

Calquence vienas (monoterapija) skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba atsparia mantijos ląstelių limfoma (MLL), kurie anksčiau nebuvo gydyti Brutono kinazės (BTK) BTK inhibitoriumi.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Rekomenduojama Calquence monoterapijos arba Calquence derinio su kitais vaistiniais preparatais dozė yra po 100 mg akalabrutinibo 2 kartus per parą (atitinka 200 mg suminę paros dozę).

Vartojimo intervalas yra maždaug 12 val.

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

Gydant deriniais, informaciją apie dozavimą žr. kiekvieno vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose (išsamią informaciją apie gydymo derinius žr. 5.1 skyriuje).

Calquence vartojimas kartu su bendamustinu ir rituksimabu

Calquence reikia vartoti pirmojo (1) ciklo (kiekvienas ciklas trunka 28 dienas) pirmąją (1) dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Bendamustino 90 mg/m² dozę reikia suleisti 1 ir 2 kiekvieno ciklo dieną iš viso 6 ciklus. Rituksimabo 375 mg/m² dozę reikia suleisti 1 kiekvieno ciklo dieną iš viso 6 ciklus. Pacientams, kuriems po pirmųjų 6 ciklų pasireiškia atsakas (dalinis atsakas [angl. *partial response*, PR] arba pilnutinis atsakas [angl. *complete response*, CR]), gali būti skiriama palaikomoji 375 mg/m² rituksimabo dozė kas antro ciklo 1 dieną, suvartojant ne daugiau kaip 12 papildomų dozių, pradedant nuo 8 ciklo ir baigiant 30 ciklu.

Dozės koregavimas

Nepageidaujamos reakcijos

Rekomenduojamas Calquence dozės koregavimas pasireiškus ≥ 3 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms pacientams, kuriems skirta Calquence monoterapija arba Calquence derinys su obinutuzumabu, pateikiamas 1 lentelėje.

Rekomenduojamas Calquence dozės koregavimas pasireiškus ≥ 3 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms pacientams, kurie Calquence vartoja kartu su bendamustinu ir rituksimabu, pateikiamas 2 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų *

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

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

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas pasireiškus ≥ 3 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms* pacientams, kurie Calquence vartoja kartu su bendamustinu ir rituksimabu

Nepageidaujama reakcija	Bendamustino dozės koregavimas[†]	Calquence dozės koregavimas
Neutropenija	Jeigu pasireiškia 3 ar 4 laipsnio neutropenija [‡] : bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą	Jeigu 4 laipsnio neutropenija trunka ilgiau kaip 7 dienas, Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę

Nepageidaujama reakcija	Bendamustino dozės koregavimas[†]	Calquence dozės koregavimas
	galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	vieną kartą per parą (2-ąją ar 3-ąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [¶] Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 4-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.
Trombocitopenija	Jeigu pasireiškia 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija: bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	Jeigu pasireiškia 3 laipsnio trombocitopenija su reikšmingu kraujavimu arba trombocitopenija yra 4 laipsnio, Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją ar 3-čiąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [¶] Jeigu trombocitopenija su reikšmingu kraujavimu pasireiškia 3-čiąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas . Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 4-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.
Kiti 4 laipsnio hematologiniai sutrikimai [§] arba nesuvaldomas 3 laipsnio toksinis poveikis	Bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją ar 3-ąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [¶] Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 4-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.
3 ar didesnio laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Bendamustino vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, bendamustino vartojimą galima atnaujinti, skiriant 70 mg/m ² dozę. Jeigu prireikia papildomo dozės sumažinimo, bendamustino vartojimas turi būti nutrauktas.	Calquence vartojimą reikia sustabdyti. Toksiškumui sumažėjus iki 2 laipsnio arba pradinio lygio, Calquence vartojimą galima atnaujinti, skiriant pradinę dozę (pirmą kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai) arba skiriant rečiau 100 mg dozę vieną kartą per parą (2-ąją kartą pasireiškus nepageidaujamai reakcijai). [¶] Jeigu nepageidaujama reakcija atsinaujina 3-ąją kartą, Calquence vartojimas turi būti nutrauktas.

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

† Apie bet koki šioje lentelėje nenurodytą toksiinį poveikį žr. vietinius bendamustino skyrimo informacinius dokumentus.

‡ Prieš koreguojant bendamustino dozę, reikia apsvastyti galimybę skirti kaulų čiulpų augimo faktorių.

§ 4 laipsnio limfopenija yra tikėtina gydymo bendamustinu ir rituksimabu baigtis. Dozės koregavimas dėl limfopenijos numatomas tik tuo atveju, jei tyrėjo nuomone, tai yra svarbu kliniškai (pvz., yra susiję su pasikartojančiomis infekcijomis).

¶ Dozė gali būti vėl padidinta gydytojo nuožiūra, jei pacientas ≥ 4 savaitių toleruoja sumažintą dozę.

Papildomą informaciją apie toksiškumo valdymą žr. kiekvieno vaistinio preparato, vartojamo kartu su Calquence, skyrimo informaciniuose dokumentuose.

Sąveika

Calquence vartojimo kartu su CYP3A inhibitoriais ar induktoriais rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje (žr. 4.5 skyrių).

3 lentelė. Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais ar induktoriais

	Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Rekomenduojamas Calquence vartojimas
CYP3A inhibitoriai	Stipriai slopinantys CYP3A	Vengti vartojimo kartu. Jeigu šie inhibitoriai bus vartojami trumpai (pvz., vaistiniai preparatai nuo infekcijos iki 7 dienų), reikia laikinai nutraukti gydymą Calquence.
	Vidutiniškai slopinantys CYP3A	Dozės koreguoti nereikia. Jeigu pacientas vartoja vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų.
	Silpnai slopinantys CYP3A	Dozės koreguoti nereikia.
CYP3A induktoriai	Stipriai indukuojantys CYP3A	Vengti vartojimo kartu.

Akalabrutinibo tablečių galima vartoti kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais – protonų siurblio inhibitoriais, H₂ receptorių antagonistais ar antacidiniais (skirtingai nuo akalabrutinibo kapsulių, iš kurių veikliosios medžiagos įsisavinimas sutrinka kartu vartojant rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų, žr. 4.5 skyrių).

Praleista dozė

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

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

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

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių klinikinių tyrimų neatlikta. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, įtraukta į Calquence klinikinius tyrimus. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai (kreatinino klirensas > 30 ml/min.), dozės koreguoti

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Sunkios širdies ligos

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Calquence yra skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu kasdien maždaug tokiu pačiu laiku, su maistu arba be jo (žr. 4.5 skyrių). Tablečių negalima kramtyti, traiškyti, tirpinti arba laužyti.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistinėmis preparatais, buvo nustatyta didžiojo kraujavimo centrinėje nervų sistemoje ir virškinimo trakte atvejų, įskaitant kai kuriuos mirtinus atvejus. Tokių atvejų buvo tiek esant trombocitopenijai, tiek jos nesant. Apskritai kraujavimo reiškiniai buvo lengvesni, tarp jų buvo kraujosruvos ir petechijos (žr. 4.8 skyrių).

Kraujavimo reiškinų mechanizmas nėra pilnai aiškus.

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

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

Infekcijos

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta pavojingų infekcijų (bakterinių, virusinių, grybelinių), įskaitant mirtinus atvejus. Dauguma šių infekcijų pasireiškė be neutropenijos, o su neutropenija susijusios infekcijos pasireiškė 10,1% pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija, ir 23,9% pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas vaistinių preparatų deriniu. Be to, buvo atvejų, kai pasireiškė hepatito B viruso (HBV) ar juostinės pūslelinės viruso (HZV) reaktyvacija, aspergiliozė ar progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) (žr. 4.8 skyrių).

Viruso reaktyvacija

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

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

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

Citopenijos

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta 3 ir 4 laipsnio citopenijų, įskaitant neutropeniją, anemiją ir trombocitopeniją. Esant medicininiam poreikiui, būtina ištirti visų kraujo ląstelių kieki (žr. 4.8 skyrių).

Nauji pirminiai piktybiniai navikai

Hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence arba Calquence derinys su kitais vaistiniais preparatais, buvo nustatyta susirgimo dar vienu piktybiniu naviku, įskaitant odos ir kitokius, atvejų. Dažnai diagnozuotas odos vėžys. Reikia stebėti, ar pacientas nesusirgo odos vėžiu, ir patarti jam saugotis saulės (žr. 4.8 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas

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

Naviko irimo sindromas

Buvo gauta pranešimų apie gydymo Calquence metu pasireiškusių naviko irimo sindromą (NIS). NIS rizikos grupei priskiriami pacientai (t. y. pacientai, turintys didelę naviko masę pradedant gydymą) turi būti vertinami dėl galimos NIS rizikos ir juos reikia atidžiai stebėti pagal kliniškes indikacijas.

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Buvo gauta pranešimų apie intersticinę plaučių ligą (IPL) / pneumonitą, pasireiškusių MLL sergančius pacientus gydant Calquence deriniu su bendamustinu ir rituksimabu. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda simptomų, rodančių IPL / pneumonitą (pvz., kosulys, dusulys ar hipoksija), ir gydyti nuo IPL / pneumonito pagal kliniškes indikacijas.

Kiti vaistiniai preparatai

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

Calquence sudėtyje yra natrio

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali padidinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A/P-gp inhibitoriai

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

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

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali sumažinti akalabrutinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A induktoriai

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

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

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Kliniškai reikšmingų akalabrutinibo farmakokinetikos skirtumų išgėrus 100 mg akalabrutinibo tabletes kartu su protonų siurblio inhibitoriumi (rabeprazolu po 20 mg 2 kartus per parą 3 dienas) nenustatyta. Akalabrutinibo tablečių galima vartoti kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais – protonų siurblio inhibitoriais, H_2 receptorių antagonistais ar antacidiniais (skirtingai nuo akalabrutinibo kapsulių, iš kurių veikliosios medžiagos įsisavinimas sutrinka kartu vartojant rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų, žr. 4.5 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentracijos plazmoje gali pakisti vartojant Calquence

CYP3A substratai

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

Akalabrutinibo poveikis CYP1A2 substratams

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia patarti nepastoti, kol vartoja Calquence.

Nėštumas

Akalabrutinibo vartojimo nėštumo laikotarpiu duomenų nėra arba nepakanka. Gyvūnų tyrimų duomenys rodo galimą riziką vaisiui vartojant akalabrutinibą nėštumo laikotarpiu. Duodant šio

vaistinio preparato vaikingumo laikotarpiu, žiurkėms nustatyta distocija (sunkus ar ilgesnės trukmės atsivedimas), o triušiams sulėtėjo vaisių augimas (žr. 5.3 skyrių).

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

1 478 pacientams, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasireiškusios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) buvo infekcija, viduriavimas, galvos skausmas, kaulų ir raumenų skausmas, kraujosruvos, kosulys, artralgija, nuovargis, pykinimas ir išbėrimas. Trečiojo (3) ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ($\geq 5\%$), buvo infekcija, leukopenija, neutropenija, anemija, naujas pirminis piktybinis navikas ir trombocitopenija.

Calquence vartojimas kartu su obinutuzumabu

223 pacientams, vartojusiems Calquence kaip sudėtinio gydymo komponentą, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasireiškusios bet kokio laipsnio NRV buvo infekcija, kaulų ir raumenų skausmas, viduriavimas, galvos skausmas, leukopenija, neutropenija, kosulys, nuovargis, artralgija, pykinimas, svaigulys ir vidurių užkietėjimas. Trečiojo (3) ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ($\geq 5\%$), buvo leukopenija, neutropenija, infekcija, trombocitopenija ir anemija.

Calquence vartojimas kartu su bendamustinu ir rituksimabu

297 pacientams, gydytiems Calquence deriniu su bendamustinu ir rituksimabu, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasireiškusios bet kokio laipsnio NRV buvo neutropenija, pykinimas, išbėrimas, viduriavimas, kaulų ir raumenų skausmas, galvos skausmas, nuovargis, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anemija ir trombocitopenija. Trečiojo (3) ir sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ($\geq 5\%$), buvo neutropenija, išbėrimas, trombocitopenija, anemija, pneumonija, naujas pirminis piktybinis navikas, hipertenzija ir naujas pirminis piktybinis navikas, išskyrus nemelanominius odos piktybinius navikus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems Calquence hematologiniams piktybiniais navikams gydyti, nustatyta toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV). Monoterapijos Calquence trukmės mediana, remiantis bendru duomenų rinkiniu, buvo 38,2 mėn. Calquence gydymo trukmės mediana pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas Calquence deriniu kartu su bendamustinu ir rituksimabu, buvo 28,6 mėn.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio eile. Be to, kiekvienos NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio pavojingumo eile.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą * hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, vartojusiems vien akalabrutinibą (n = 1 478)

<i>MedDRA</i> OSK	<i>MedDRA</i> sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (25,8)	1,2
	Pneumonija	Labai dažnas (15,8)	8,7
	Sinusitas	Labai dažnas (11,4)	0,4
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas (9,9)	1,8
	Bronchitas	Dažnas (9,7)	0,6
	Pūslelinės (<i>herpes</i>) viruso infekcijos [†]	Dažnas (9,1)	0,9
	Nosiaryklės uždegimas	Dažnas (8,3)	0
	<i>Aspergillus</i> infekcijos [†]	Nedažnas (0,7)	0,6
	Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas (0,4)	0,3
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	Naujas pirminis piktybinis navikas (NPPN) [†]	Labai dažnas (17,6)	6,7
	Nemelanominis odos piktybinis navikas [†]	Dažnas (9,9)	1,4
	NPPN, išskyrus nemelanominį odos [†]	Dažnas (9,7)	5,5
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija [†]	Labai dažnas (19,4)	17,5
	Anemija [†]	Labai dažnas (17,1)	9,5
	Trombocitopenija [†]	Labai dažnas (11,5)	6,2
	Limfocitozė	Nedažnas (0,5)	0,3
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Naviko irimo sindromas	Nedažnas (0,5)	0,4
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (36,5)	1,2
	Svaigulys	Labai dažnas (13,9)	0,1
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas [†]	Dažnas (7,4)	2,3

MedDRA OSK	MedDRA sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruvos †	Labai dažnas (30,9)	0
	Sumušimai	Labai dažnas (20,7)	0
	Petechijos	Dažnas (8,9)	0
	Ekchimozės	Dažnas (5,7)	0
	Kraujavimas / hematoma †	Labai dažnas (16,3)	3,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte	Nedažnas (0,9)	0,7
	Kraujavimas į galvos smegenis	Nedažnas (0,1)	0,1
	Hipertenzija †	Labai dažnas (11,9)	4,9
	Kraujavimas iš nosies	Dažnas (8,0)	0,3
	Viduriavimas	Labai dažnas (36,7)	2,6
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnas (21,8)	0,8
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (15,2)	0,1
	Pilvo skausmas †	Labai dažnas (14,5)	1,2
	Vėmimas	Labai dažnas (14,0)	0,7
	Išbėrimas †	Labai dažnas (20,3)	0,9
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų ir kaulų skausmas †	Labai dažnas (31,9)	1,8
	Artralgija	Labai dažnas (24,0)	0,9
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (23,6)	2,0
	Astenija	Dažnas (7,0)	0,9
Tyrimai[§] (tyrimais nustatyti pokyčiai)	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ±	Labai dažnas (47,4)	10,8
	Sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius ±	Labai dažnas (43,9)	24,0
	Sumažėjęs trombocitų skaičius ±	Labai dažnas (36,9)	9,5

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

† Įskaitant kartotines NRV sąvokas.

± Nurodytas laboratorinių pokyčių, o ne pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, dažnis.

§ Pateikiama pagal CTCAE laipsnius.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą * hematologiniais piktybiniais navikais sirgusiems pacientams, vartojusiems akalabrutinibą kaip sudėtinio gydymo komponentą (n = 520)

	Calquence + obinutuzumabas N=223		Calquence + BR N=297	
<i>MedDRA</i> OSK ir <i>MedDRA</i> sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Infekcijos ir infestacijos				
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (31,4)	1,8	Labai dažnas (18,2)	0,3
Sinusitas	Labai dažnas (15,2)	0,4	Dažnas (6,4)	0
Nosiaryklės uždegimas	Labai dažnas (13,5)	0,4	Dažnas (5,4)	0
Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas (13)	0,9	Labai dažnas (11,1)	1,7
Pneumonija	Labai dažnas (10,8)	5,4	Labai dažnas (16,2)	8,8
Bronchitas	Dažnas (9,9)	0	Dažnas (6,4)	0,3
Pūslelinės (<i>herpes</i>) viruso infekcijos †	Dažnas (6,7)	1,3	Labai dažnas (12,8)	1,0
Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija	Nedažnas (0,4)	0,4	Dažnis nežinomas	0
Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas (0,9)	0,1	Dažnas (1,3)	0,3
<i>Aspergillus</i> infekcijos †	Dažnis nežinomas	0	Nedažnas (0,3)	0,3
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai				
Naujas pirminis piktybinis navikas †(NPPN)	Labai dažnas (13)	4,0	Labai dažnas (17,8)	7,4
Nemelanominis odos piktybinis navikas †	Dažnas (7,6)	0,4	Labai dažnas (11,1)	2,0
NPPN, išskyrus nemelanominį odos†	Dažnas (6,3)	3,6	Dažnas (9,8)	5,4
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Neutropenija †	Labai dažnas (31,8)	30	Labai dažnas (54,9)	50,2
Trombocitopenija †	Labai dažnas (13,9)	9	Labai dažnas (22,9)	9,8
Anemija †	Labai dažnas (11,7)	5,8	Labai dažnas (24,2)	9,4
Limfocitozė	Nedažnas (0,4)	0,4	Nedažnas (0,7)	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Naviko irimo sindromas	Dažnas (1,8)	1,3	Dažnas (1,3)	1,3
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	Labai dažnas (43)	0,9	Labai dažnas (30,3)	1,3
Svaigulys	Labai dažnas (23,8)	0	Labai dažnas (14,5)	0,7

	Calquence + obinutuzumabas N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK ir MedDRA sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Širdies sutrikimai				
Prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas †	Dažnas (3,1)	0,9	Dažnas (6,7)	4,0
Kraujagyslių sutrikimai				
Kraujosruvos †	Labai dažnas (38,6)	0	Labai dažnas (14,1)	0,3
Sumušimai	Labai dažnas (27,4)	0	Labai dažnas (11,1)	0
Petechijos	Labai dažnas (11,2)	0	Dažnas (2,0)	0
Ekchimozės	Dažnas (3,1)	0	Dažnas (3,0)	0,3
Kraujavimas / hematoma †	Labai dažnas (17,5)	1,3	Labai dažnas (15,5)	1,0
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažnas (3,6)	0,9	Nedažnas (0,3)	0
Kraujavimas į galvos smegenis	Nedažnas (0,9)	0	Dažnis nežinomas	0
Hipertenzija †	Labai dažnas (13,5)	3,6	Labai dažnas (12,5)	5,7
Kraujavimas iš nosies	Dažnas (8,5)	0	Dažnas (2,7)	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Pneumonitas ±	-	-	Dažnas (2,4)	0,3
Virškinimo trakto sutrikimai				
Viduriavimas	Labai dažnas (43,9)	4,5	Labai dažnas (37,4)	3,0
Pykinimas	Labai dažnas (26,9)	0	Labai dažnas (42,8)	1,3
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (20,2)	0	Labai dažnas (24,6)	1,0
Vėmimas	Labai dažnas (19,3)	0,9	Labai dažnas (25,6)	0,7
Pilvo skausmas †	Labai dažnas (14,8)	1,3	Labai dažnas (12,1)	2,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Išbėrimas †	Labai dažnas (30,9)	1,8	Labai dažnas (39,1)	9,8
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Raumenų ir kaulų skausmas †	Labai dažnas (44,8)	2,2	Labai dažnas (34,3)	3,7
Artralgija	Labai dažnas (26,9)	1,3	Labai dažnas (17,5)	0,7
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Nuovargis	Labai dažnas (30,5)	1,8	Labai dažnas (29,3)	2,7
Astenija	Dažnas (7,6)	0,4	Labai dažnas (10,4)	1,0
Tyrimai[¶]				
Sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius [§]	Labai dažnas (57,4)	35	Labai dažnas (76,8)	56,6
Sumažėjęs trombocitų skaičius [§]	Labai dažnas (46,2)	10,8	Labai dažnas (69,4)	17,8
Sumažėjusi hemoglobino koncentracija [§]	Labai dažnas (43,9)	9	Labai dažnas (79,5)	10,8

	Calquence + obinutuzumabas N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK ir MedDRA sąvoka	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio* (%)
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ‡	-	-	Dažnas (9,1)	4,4
Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas ‡	-	-	Dažnas (8,1)	3,0

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

† Įskaitant kartotines NRV sąvokas.

‡ Buvo pranešta apie vieną mirtą atvejį.

§ Nurodytas laboratorinių pokyčių, o ne pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, dažnis.

¶ Pateikiama pagal CTCAE laipsnius.

‡ Nepageidaujama reakcija pasireiškė tik Calquence + BR grupėje ECHO tyrimo metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų atvejai

Iš 1 478 pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija Calquence, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 14,6% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo pneumonija, trombocitopenija ir viduriavimas. Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta 5,9% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo hepatito B reaktyvacija, sepsis ir viduriavimas.

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

Iš 297 pacientų, vartojusių Calquence derinį su bendamustinu ir rituksimabu, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 42,8% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo COVID-19, COVID-19 pneumonija, neutropenija ir pneumonija. Dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta 10,1% pacientų. Svarbiausios iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo neutropenija ir vėmimas.

Senyvi pacientai

Iš 1 478 pacientų, įtrauktų į monoterapijos Calquence tyrimus, 42 % buvo nuo > 65 iki < 75 metų amžiaus, o 20,6% – 75 metų ir vyresni. Palyginus 65 metų ir vyresnius pacientus su jaunesniais, kliniškai reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Širdies elektrofiziologija

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Anksčiau negydyta LLL sergantys pacientai

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

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

- Calquence + obinutuzumabo (Calquence+G) grupės pacientai vartojo po 100 mg Calquence 2 kartus per parą nuo pirmojo ciklo pirmos dienos, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Obinutuzumabas vartotas nuo antrojo ciklo pirmos dienos ne daugiau kaip 6 gydymo ciklus: antrojo ciklo metu po 1 000 mg per pirmas 2 dienas (100 mg

pirmą ir 900 mg – antrą), 8-ą bei 15-ą dienomis, o nuo trečiojo iki septintojo ciklo – po 1 000 mg pirmą dieną. Visi gydymo ciklai truko po 28 dienas.

- Calquence monoterapijos grupės pacientai vartojo po 100 mg Calquence 2 kartus per parą, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
- Obinutuzumabo + chlorambucilo (GClb) grupės pacientai vartojo obinutuzumabą ir chlorambucilą ne daugiau kaip 6 gydymo ciklus. Obinutuzumabas pirmojo ciklo metu vartotas po 1 000 mg per pirmas 2 dienas (100 mg pirmą ir 900 mg – antrą), 8-ą bei 15-ą dienomis, o nuo antrojo iki šeštojo ciklo – po 1 000 mg pirmą dieną. Be to, vartota 0,5 mg/kg chlorambucilo 1-ą ir 15-ą dienomis nuo pirmojo iki šeštojo ciklo. Visi gydymo ciklai truko po 28 dienas.

Pacientai buvo stratifikuoti pagal 17p delecijos mutacijos buvimą (buvo ar nebuvo), būklę pagal ECOG (0-1 plg. su 2) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika ir Vakarų Europa plg. su kitais). Patvirtinus ligos progresavimą, 45 pacientai, randomizuoti į GClb grupę, buvo perkelti į Calquence monoterapijos grupę. 6 lentelėje apibendrintos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės.

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

Savybė	Calquence ir obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas ir chlorambucilas N = 177
Amžius metais: mediana (diapazonas)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Vyrai (%)	62	62	59,9
Europidai (%)	91,6	95	93,2
ECOG būklė 0-1 (%)	94,4	92,2	94,4
Laiko po diagnozės nustatymo mediana (mėnesiai)	30,5	24,4	30,7
Didelė navikinė masė, limfmazgiai ≥ 5 cm (%)	25,7	38	31,1
Citogenetiniai duomenys/ <i>FISH</i> kategorija (%)			
17p delecija	9,5	8,9	9
11q delecija	17,3	17,3	18,6
TP53 mutacija	11,7	10,6	11,9
<i>IGHV</i> be mutacijų	57,5	66,5	65,5
Sudėtinis kariotipas (≥ 3 anomalijos)	16,2	17,3	18,1
<i>Rai</i> stadija (%)			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, *PFS*) lyginant Calquence+G ir GClb grupes. Vertinimą atliko Nepriklausomas peržiūros komitetas (angl. *Independent Review Committee*, *IRC*) pagal Tarptautinės lėtinės limfocitinės leukemijos darbo grupės (angl. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*, *IWLL*) 2008 m. kriterijus, į kuriuos įtrauktas patikslinimas dėl su gydymu susijusios limfocitozės (*Cheson* 2012). Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 28,3 mėn., *IRC* nustatytas *PFS* parodė statistiškai reikšmingą ligos progresavimo ir mirties rizikos sumažėjimą 90% anksčiau negydytiems LLL sergantiems Calquence+G grupės pacientams (palyginus su GClb grupe). Veiksmingumo duomenys pateikiami 7 lentelėje.

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

	Calquence ir obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas ir chlorambucilas N = 177
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo *			
Atvejų skaičius (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Mirčių skaičius (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95% PI), mėnesiai	NP	NP (34,2, NP)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95% PI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P reikšmė	< 0,0001	< 0,0001	-
24 mėn. įvertis, % (95% PI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Bendras išgyvenamumas ^a			
Mirčių skaičius (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Rizikos santykis (95% PI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Geriausias bendras atsako dažnis * (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% PI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P reikšmė	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

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

* Pagal IRC vertinimą.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

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

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

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

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

	Calquence monoterapija			Calquence+G		
	N	Rizikos santykis	95% PI	N	Rizikos santykis	95% PI
Del 17P ir (arba) TP53 mutacija Taip Ne	23 156	0,23 0,19	(0,09, 0,61) (0,11, 0,31)	25 154	0,10 0,10	(0,03, 0,34) (0,05, 0,18)
IGHV mutacija Mutavęs Nemutavęs	58 119	0,69 0,11	(0,31, 1,56) (0,07, 0,19)	74 103	0,15 0,08	(0,04, 0,52) (0,04, 0,16)
Del 11q Taip Ne	31 148	0,07 0,26	(0,02, 0,22) (0,16, 0,41)	31 148	0,09 0,10	(0,03, 0,26) (0,05, 0,20)
Sudėtinis kariotipas Taip Ne	31 117	0,10 0,27	(0,03, 0,33) (0,16, 0,46)	29 126	0,09 0,11	(0,03, 0,29) (0,05, 0,21)

Ilgalaikio stebėjimo duomenys gauti per laikotarpį, kurio mediana buvo 58,2 mėn. CALQUENCE+G grupei, 58,1 mėn. – Calquence grupei ir 58,2 mėn. – GClb grupei. Tyrėjų nustatyto PFS mediana CALQUENCE+G ir CALQUENCE monoterapijos grupėms nebuvo pasiekta, o GClb grupei ji buvo 27,8 mėn. Vėliausią kartą fiksuojant duomenis, iš viso 72 pacientai (40,7%), iš pradžių randomizuoti į GClb grupę, buvo perėję į CALQUENCE monoterapijos grupę. Bendro išgyvento laikotarpio mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje. Iš viso mirė 76 tirti asmenys: CALQUENCE+G grupėje – 18 (10,1%), CALQUENCE monoterapijos grupėje – 30 (16,8%) ir GClb grupėje – 28 (15,8%).

9 lentelė. Tyrėjų nustatyto veiksmingumo LLL sergantiems pacientams duomenys (ELEVATE-TN tyrimas)

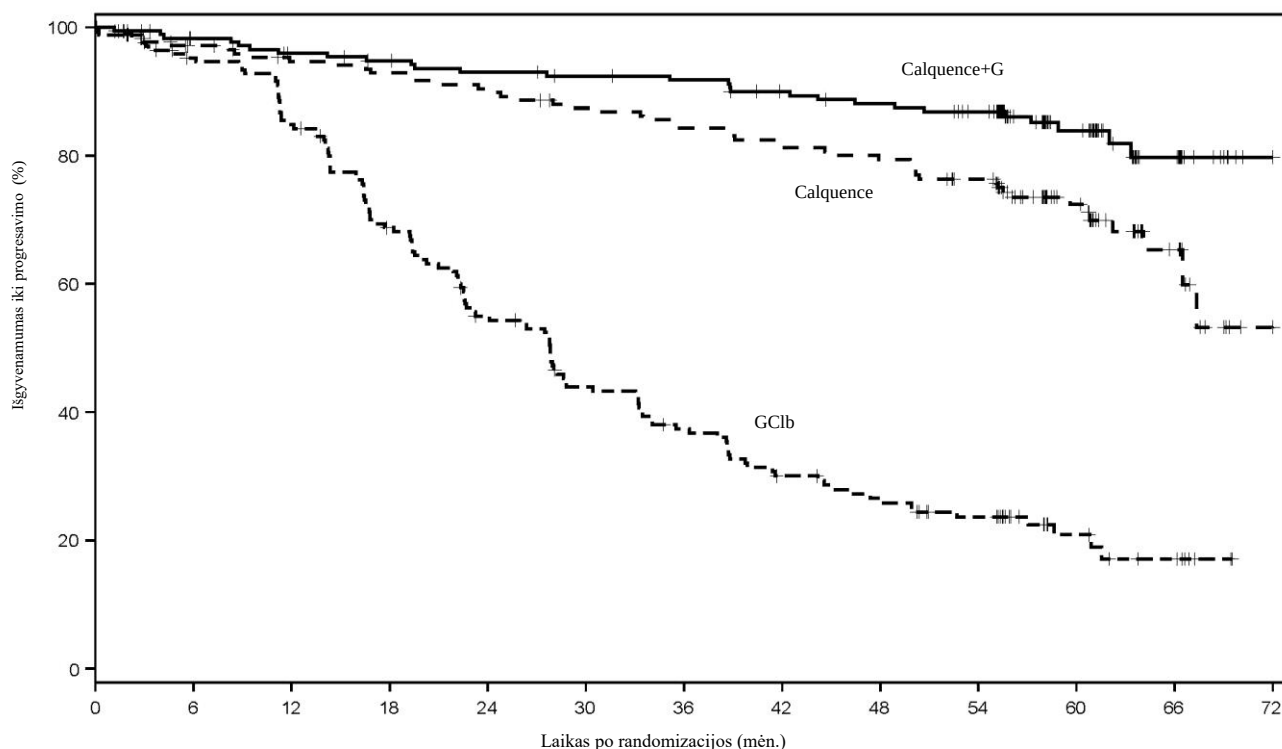
	CALQUENCE + obinutuzumabas N = 179	Calquence monoterapija N = 179	Obinutuzumabas + chlorambucilas N = 177
Išgyvenamumas iki progresavimo			
Atvejų skaičius (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Mirčių skaičius (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (95% PI), mėn. *	NP	NP (66,5, NP)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95% PI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Bendras išgyvenamumas			
Mirčių skaičius (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
HR (95% PI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta.

* 95 % pasikliautinis intervalas pagal *Kaplan-Meier*.

† Pagal stratifikuotą Cox proporcingos rizikos modelį rizikos santykiui (95 % PI), stratifikuotam pagal 17p delecijos buvimą (taip arba ne).

1 pav. Tyrėjų nustatyto PFS Kaplan-Meier kreivės LLL sergantiems pacientams (ELEVATE-TN tyrimas, ITT populiacija)



Mėn.	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
Calquence	17	16	16	15	15	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12	9	6	3	6	6	7
	9	7	3	8	6	5	3	0	9	6	2	1	7	5	3	0	9	4	0	3	3	9	2	6	1
Calquence+G	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15	15	15	15	14	14	14	14	13	13	9	6	3	2	7	1
	9	5	0	8	4	3	0	7	6	6	3	2	1	6	4	1	0	8	3	9	5	9	7	7	1
GClb	17	16	15	15	13	12	11	10	8	8	6	6	5	4	4	4	3	3	3	2	1	8	7	2	0
	7	3	6	3	9	5	0	0	6	2	7	6	4	4	4	0	0	0	0	3	3	8	7	2	0

LLL sirgę pacientai, kuriems anksčiau taikytas bent vienas gydymas

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

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti:

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

Pacientai buvo stratifikuoti pagal 17p delecijos mutacijos buvimą (yra ar nėra), būklę pagal ECOG (0-1 plg. su 2) bei anksčiau taiktų gydymų skaičių (1-3 plg. su ≥ 4). Patvirtinus ligos progresavimą, 35 pacientams, kurie anksčiau buvo randomizuoti vartoti idelalizibą ir rituksimabą arba bendamustiną

ir rituksimabą (tyrėjo pasirinkimu), šie vaistai buvo pakeisti į Calquence. 10 lentelėje apibendrintos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės.

10 lentelė. LLL sirgusių pacientų pradinės savybės ASCEND tyrimo metu

Savybė	Calquence monoterapija N=155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N=155
Amžiaus metais mediana (diapazonas)	68 (32-89)	67 (34-90)
Vyrai (%)	69,7	64,5
Europidai (%)	93,5	91,0
ECOG būklė (%)		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Laiko po diagnozės mediana (mėnesiai)	85,3	79,0
Daug navikinės masės, ≥ 5 cm limfmazgiai (%)	49,0	48,4
Anksčiau taikytų LLL gydymų skaičiaus mediana (diapazonas)	1 (1-8)	2 (1-10)
Anksčiau taikytų LLL gydymų skaičius (%)		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenetiniai duomenys / FISH kategorija (%)		
17p delecija	18,1	13,5
11q delecija	25,2	28,4
TP53 mutacija	25,2	21,9
Nemutavęs IGHV	76,1	80,6
Sudėtinis kariotipas (≥ 3 anomalijos)	32,3	29,7
Rai Stadija (%)		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo *PFS*, kuri nustatė *IRC* pagal *IWLL* 2008 m. kriterijus, į kuriuos įtrauktas patikslinimas dėl su gydymu susijusios limfocitozės (*Cheson* 2012). Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 16,1 mėn., *PFS* parodė 69% (statistiškai reikšmingai) mažesnę mirties ir ligos progresavimo riziką vartojant Calquence. Veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. *PFS Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 2 pav.

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

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo *		
Atvejų skaičius (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
<i>PD</i> , n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)

	Calquence monoterapija N = 155	Idelalizibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituksimabas (tyrėjo pasirinkimu) N = 155
Mirčių skaičius (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95% PI) mėnesiai	NP	16,5 (14,0, 17,1)
$HR^{\dagger}$ (95% PI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P reikšmė	< 0,0001	
15 mėn. įvertis, % (95% PI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Bendras išgyvenamumas ^a		
Mirčių skaičius (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Rizikos santykis (95% PI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Geriausias bendras atsako dažnis * (CR + CRi + nPR + PR) **		
ORR, n (%) (95% PI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P reikšmė	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Atsako trukmė (DoR)		
Mediana (95% PI) mėnesiai	NR	13,6 (11,9, NP)

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

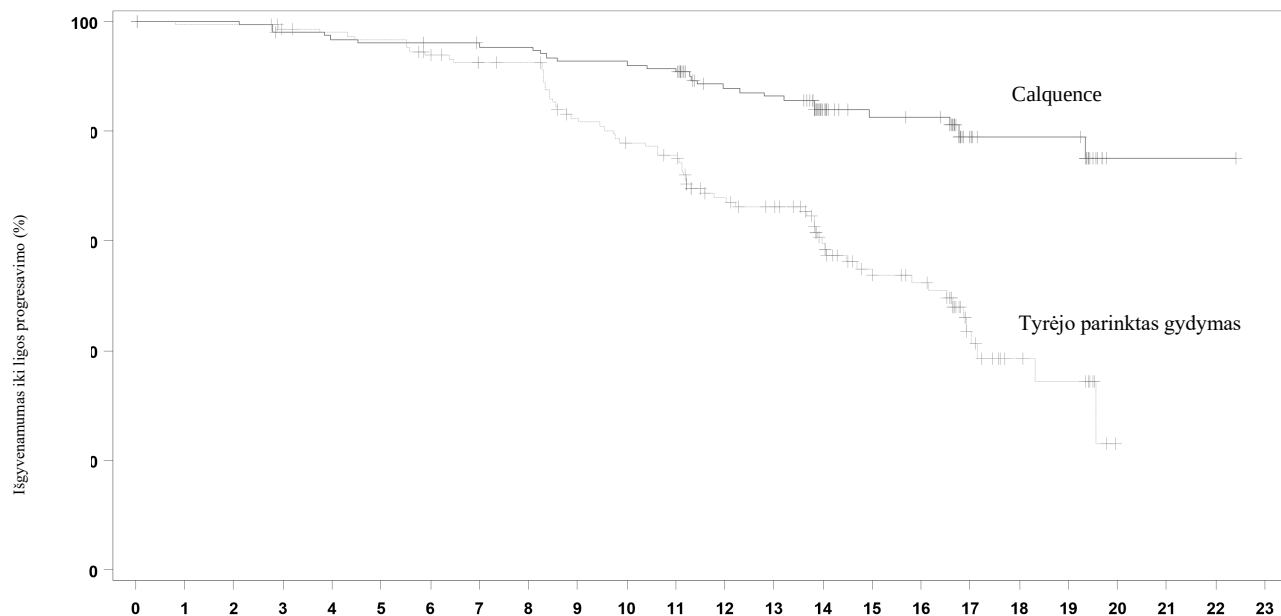
* IRC vertinimu

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

** CRi ir nPR reikšmės buvo 0.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

2 pav. LLL sergančių pacientų PFS, įvertinto IRC, Kaplan-Meier kreivė (ASCEND tyrimas, ITT populiacija)



Laikas po randomizacijos (mėn.)

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

Calquence vartojusių pacientų *PFS* duomenys buvo nuoseklūs visuose pogrupiuose, įskaitant didelės rizikos požymius. Didelės rizikos LLL populiacijai (turintiems 17p deleciją, 11q deleciją, TP53 mutaciją, nemutavusį *IGHV*) *PFS HR* buvo 0,25 [95% PI – nuo 0,16 iki 0,38)].

12 lentelė. *PFS*, įvertinto *IRC*, pogrupių analizė (ASCEND tyrimas)

	Calquence monoterapija		
	N	Rizikos santykis	95% PI
Visi tiriamieji	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17P			
Taip	28	0,21	(0,07, 0,68)
Ne	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53 mutacija			
Taip	39	0,24	(0,11, 0,56)
Ne	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P arba TP53 mutacija			
Taip	45	0,21	(0,09, 0,48)
Ne	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV mutacija			
Mutavęs	33	0,32	(0,11, 0,94)
Nemutavęs	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Taip	39	0,28	(0,11, 0,70)
Ne	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleksinis kariotipas			
Taip	50	0,32	(0,16, 0,63)
Ne	97	0,23	(0,12, 0,44)

Atliekant galutinę analizę, Calquence grupės pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 46,5 mėn., IR/BR – 45,3 mėn.; Calquence grupės pacientams nustatyta 72% mažesnė ligos progresavimo ar mirties, įvertintų tyrėjo, rizika. *PFS* tyrėjo vertinimu medianos Calquence grupės tiriamieji nepasiekė, o IR/BR grupėje ji buvo 16,8 mėn. Tyrėjų vertinto veiksmingumo duomenys pateikiami 13 lentelėje. *PFS*, įvertinto tyrėjų, *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 3 pav.

13 lentelė. Veiksmingumo LLL sergantiems pacientams galutinės analizės duomenys (ASCEND tyrimas, tyrėjo vertinimas)

	Calquence monoterapija N = 155	Tyrėjo parinktas gydymas: idelalisibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituximabas N = 155
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo *		
Atvejų skaičius (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Mirčių skaičius (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (95% PI) mėnesiais	NP	16.8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95% PI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Bendras išgyvenamumas ^a		
Mirčių skaičius (%)	41 (26,5)	54 (34,8)

	Calquence monoterapija N = 155	Tyrėjo parinktas gydymas: idelalisibas + rituksimabas arba bendamustinas + rituximabas N = 155
Rizikos santykis (95% PI) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

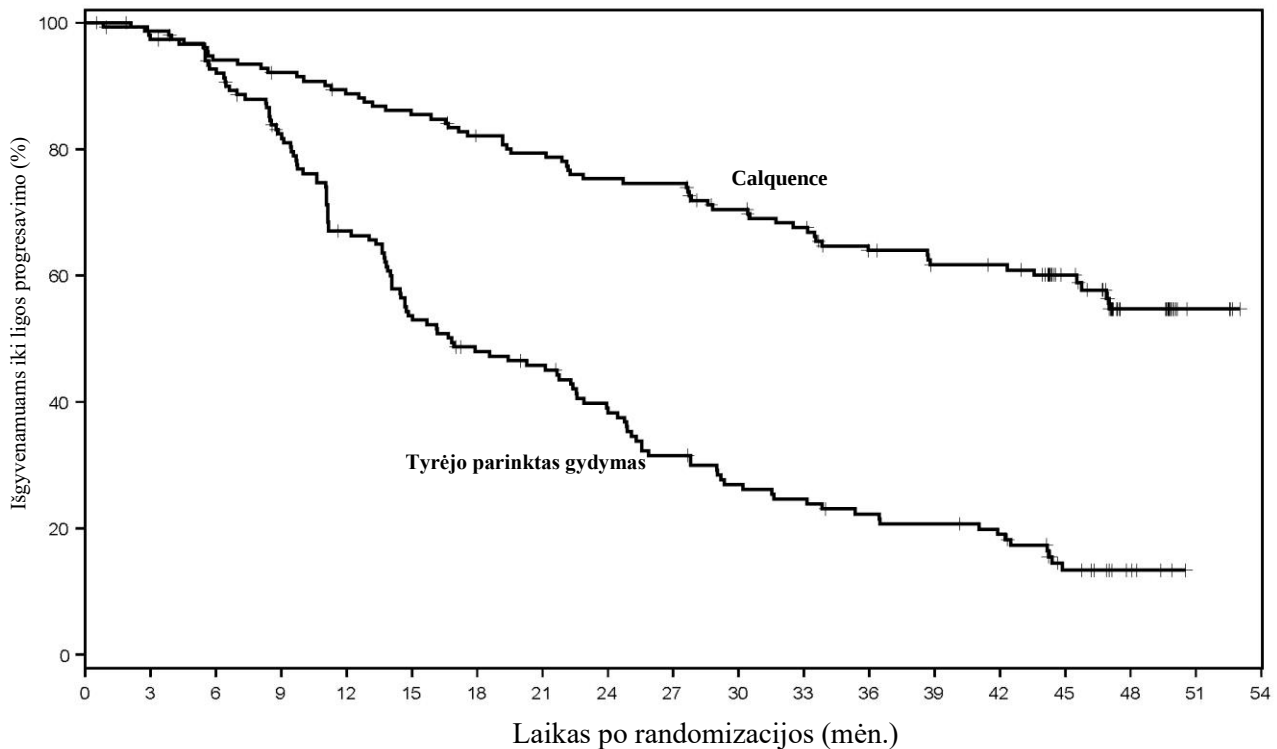
PI – pasikliautinis intervalas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, NP – nepasiekta, PD (angl. *progressive disease*) – ligos progresavimas

* Tyrėjo vertinimu.

^a OS mediana nepasiekta abiejose grupėse, OS P = 0,0783.

[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu.

3 pav. LLL sergančių pacientų PFS Kaplan-Meier kreivės galutinės analizės duomenimis (ASCEND tyrimas, tyrėjo vertinimas)



Mėn.	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
Tyrėjo parinktas gydymas	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Galutinės analizės metu, Calquence vartojusių pacientų PFS, įvertintų tyrėjo, duomenys buvo nuoseklūs visuose pogrupiuose, įskaitant didelės rizikos požymius, taip pat buvo nuoseklūs su gautais pirminės analizės metu.

Pacientai, sergantys anksčiau negydyta MLL

Calquence saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra diagnozuota anksčiau negydyta MLL, buvo tirti, atliekant ECHO tyrimą (tai yra atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamasis daugelyje centrų atliktas 3 fazės tyrimas). Į ECHO tyrimą buvo įtraukti 598 pacientai, kurie yra 65 metų ar vyresni ir jiems yra patvirtinta MLL diagnozė, dėl kurios anksčiau nebuvo gydyta.

Pacientai atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į 2 grupes, kuriose jiems buvo paskirtas gydymas:

- Calquence kartu su bendamustinu ir rituksimabu (Calquence + BR) grupė: Calquence 100 mg dozė buvo vartojama 2 kartus per parą nuo 1 ciklo 1 dienos nepertraukiamai. 90 mg/m² bendamustino dozė buvo suleidžiama į veną per 30 minučių kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 ir 2 dienomis; ir 375 mg/m² rituksimabo dozė buvo suleidžiama į veną

kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 dieną. Calquence + BR buvo vartojami ne ilgiau kaip 6 gydymo ciklus (įvadinis gydymas).

- Placebas kartu su bendamustinu ir rituksimabu (placebo + BR) grupė: placebo buvo vartojamas 2 kartus per parą nuo 1 ciklo 1 dienos nepertraukiamai. 90 mg/m² bendamustino dozė buvo suleidžiama į veną per 30 minučių kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 ir 2 dienomis; ir 375 mg/m² rituksimabo dozė buvo suleidžiama į veną kiekvieno iš šešių 28 dienų trukmės ciklų 1 dieną. Calquence + BR buvo vartojami ne ilgiau kaip 6 gydymo ciklus (įvadinis gydymas).

Calquence arba placebo buvo vartojami nepertraukiamai iki tol, kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis. Po indukcinio gydymo pacientams, kuriems pasireiškė atsakas (PR arba CR), buvo skirta palaikomoji 375 mg/m² rituksimabo dozė kiekvieno kito ciklo 1 dieną, suvartojant ne daugiau kaip 12 papildomų dozių per ne daugiau kaip 30 ciklų. Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu pateko į placebo + BR grupę, patvirtinus ligos progresavimą, buvo leidžiama pereiti į monoterapijos Calquence 100 mg doze du kartus per parą grupę iki tol, kol antrąjį kartą pasireiškė ligos progresavimas ar nepriimtinas toksinis poveikis.

Pacientų atsitiktinė imtis buvo stratifikuojama, atsižvelgiant į geografinį regioną (Šiaurės Amerika, palyginti su Vakarų Europa, palyginti su kitais regionais) ir supaprastinto tarptautinio mantijos ląstelių limfomos prognozės indekso (angl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI*) balą (0–3, palyginti su 4–5, palyginti su 6–11).

Amžiaus mediana – 71 metai (65–86), 70,7% tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 78,3% – baltųjų rasės, 93,1% tiriamųjų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0–1. Supaprastinto MIPI balas buvo mažas (0–3) 33,1% tiriamųjų, vidutinio dydžio (4–5) – 42,8% ir didelis (6–11) – 24,1% pacientų. Iš viso 37,7% pacientų naviko masė buvo ≥ 5 cm ir 86% buvo nustatyta IV ligos stadija pagal Ann Arbor. Buvo stebėti agresyvūs MLL variantai (pvz.: blastoidinė ir pleomorfine formos buvo nustatytos atitinkamai 7,7% ir 5,5% pacientų). Iš viso 47,8% pacientų Ki-67 balas buvo $\geq 30\%$. Pradinės savybės abiejose grupėse buvo panašios.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival, PFS*), kurį įvertino nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas (angl. *Independent Review Committee, IRC*) pagal 2014 Lugano ne Hodžkino limfomos (NHL) klasifikaciją asmenims, sergantiems anksčiau negydyta MLL. Be to, IRC taip pat įvertino bendrąją atsako dažnį (angl. *overall response rate, ORR*).

IRC įvertino PFS po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana – 49,8 mėn.

Po papildomų 6 mėn. tolesnio stebėjimo atlikus pirminę PFS analizę, kai stebėjimo mediana buvo 63,0 mėnesiai, bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje. Iš viso buvo užregistruota 218 mirties atvejų: 105 (35,1%) gydymo Calquence + BR grupėje ir 113 (37,8%) placebo + BR grupėje. Veiksmingumo duomenys pateikiami 14 lentelėje. PFS Kaplan-Meier kreivės pavaizduotos 4 pav.

14 lentelė. Veiksmingumo pacientams, kuriems yra diagnozuota anksčiau negydyta MLL, duomenys (ECHO tyrimas)

	Calquence + BR N=299	Placebas + BR N=299
IRC įvertintas PFS		
Mediana (95% PI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (95% PI) (stratifikuota) *	0,73 (0,57, 0,94)	
p-reikšmė ‡	0,0160	
IRC įvertintas ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% PI	87.3, 93.8	83.9, 91.3

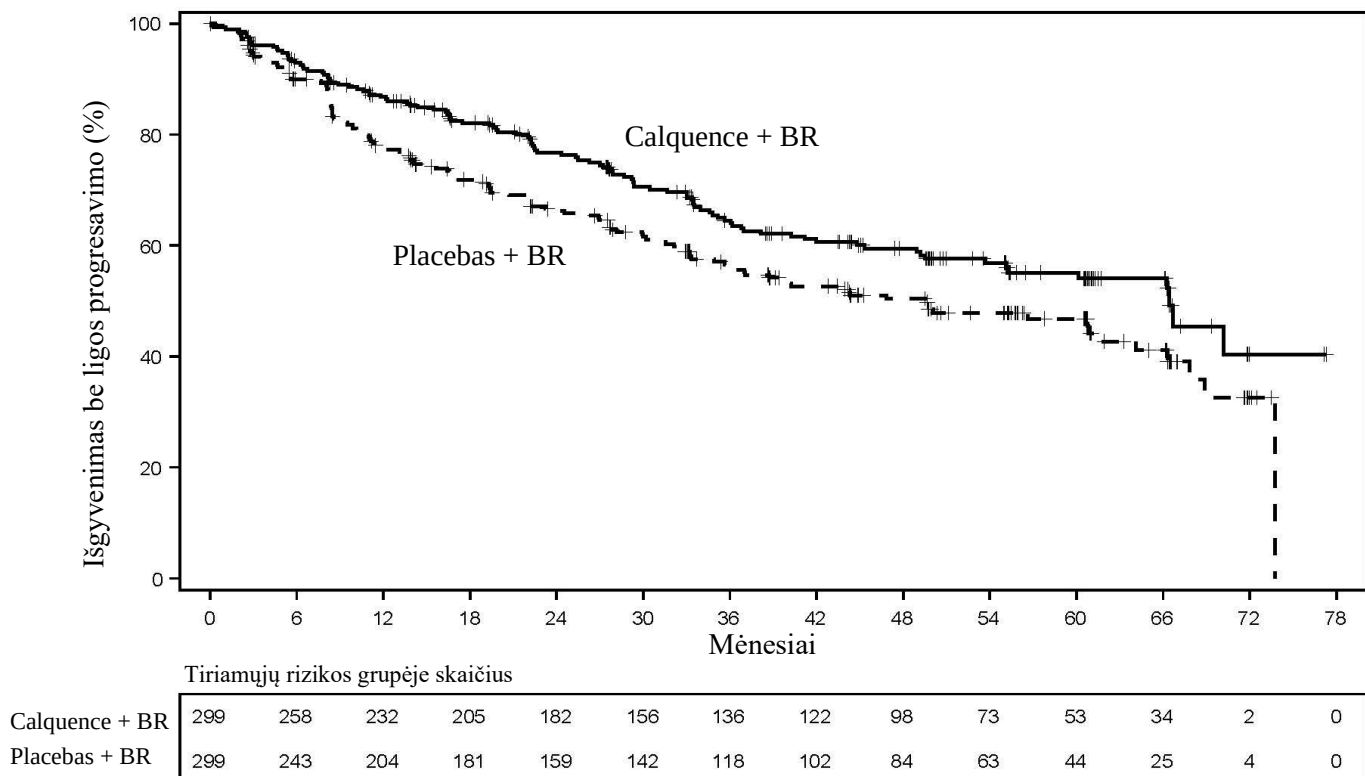
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-reikšmė	0,2196	-

HR = angl. *hazard ratio* = rizikų santykis. CR = angl. *complete response* = pilnutinis atsakas. PR = angl. *partial response* = dalinis atsakas. NE = nevertinamas.

* Stratifikuota pagal atsitiktinės atrankos stratifikacijos veiksnius: geografinis regionas (Šiaurės Amerika, Vakarų Europa, kiti regionai) ir supaprastinto *MIPI* balą (maža rizika [0–3], vidutinė rizika [4–5], didelė rizika [6–11]) pagal *IXRS* surinktus duomenis. Apskaičiuota, remiantis stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu rizikos santykiui nustatyti (95% PI).

† Apskaičiuota, remiantis stratifikuotu logaritminio rango (*log-rank*) kriterijumi p-reikšmei apskaičiuoti.

4 pav. IRC įvertinto anksčiau negydyta MLL sergančių pacientų PFS Kaplan-Meier kreivės (ECHO tyrimas)



MLL sergantys pacientai, kuriems buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymas

CALQUENCE saugumas ir veiksmingumas gydant MLL sergančius pacientus buvo tirtas atviru būdu daugelyje centrų atliekant vienos grupės 2 fazės tyrimą (ACE-LY-004), kuriame dalyvavo 124 anksčiau gydyti pacientai. Visi pacientai vartojo CALQUENCE 100 mg per burną du kartus per parą iki tol, kol liga ėmė progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksiškumas. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti BTK arba BCL-2 inhibitoriais. Pirminė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo vertinamas bendrojo atsako dažnis (ORR) pagal Lugano ne Hodžkino limfomos (NHL) klasifikaciją. Atsako trukmė (DoR) buvo papildoma vertinamoji baigtis. Veiksmingumo duomenys atliekant galutinę (54 mėnesių duomenų) analizę pateikti 15 lentelėje.

Galutinėje analizėje amžiaus mediana buvo 68 metai (kitimo sritis – nuo 42 iki 90 metų), 79,8% tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 74,2% – baltųjų rasės. Pradedant tyrimą, 92,8% pacientų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio po diagnozavimo mediana buvo 46,3 mėnesio, o anksčiau taikytų gydymų skaičiaus mediana – 2 (kitimo sritis – nuo 1 iki 5), įskaitant 17,7% tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. Dažniausi anksčiau skirti gydymo režimai buvo CHOP pagrindu (51,6%) ir ARA-C (33,9%). Pradedant tyrimą, 37,1% pacientų turėjo bent vieną naviką, kurio ilgiausias skersmuo buvo ≥ 5 cm, 72,6% turėjo

ekstranodalinių pažeidą, tarp jų – 50,8% buvo pažeisti kaulų čiulpai. Vidutinį supaprastintos *MIPI* skalės (apima amžių, *ECOG* balą, pradinį laktatdehidrogenazės aktyvumą ir baltųjų kraujo ląstelių skaičių) rodmenį turėjo 43,5%, o didelį – 16,9% pacientų.

15 lentelė. ORR ir DoR pacientams, sergantiems MLL (ACE-LY-004; 54 mėnesių duomenų galutinė analizė)

	Tyrėjo įvertinimas po 54 mėnesių N=124 n (%) (95% PI*)
Bendrojo atsako dažnis (ORR)	
Bendras atsako dažnis	101 (81,5%) (73,5, 87,9)
Pilnutinis atsakas	59 (47,6%) (38,5, 56,7)
Dalinis atsakas	42 (33,9%) (25,6, 42,9)
Nevertintina †	3 (2,4%) (0,5, 6,9)
Atsako trukmė (DoR)	
Mediana (mėnesiai)	28,6 (17,5, 39,1)
PI = pasikliautinis intervalas *95% tikslusis binominis pasikliautinis intervalas. †Apima tiriamuosius, kurie nebuvo tinkamai įvertinti po pradinio ištyrimo.	

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Calquence tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais subrendusių B ląstelių neoplazijų gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Akalabrutinibo ir jo aktyviojo metabolito ACP-5862 farmakokinetika tirta sveikų žmonių ir B ląstelių piktybiniais navikais sirgusių pacientų organizme. Akalabrutinibo rodikliai yra proporcingi dozei; vartojant 75-250 mg dozes, akalabrutinibo ir ACP-5862 farmakokinetika būna beveik tiesinė. Populiacinio farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, akalabrutinibo ir ACP-5862 farmakokinetika įvairiais B ląstelių piktybiniais navikais sergančių pacientų organizme yra panaši. B ląstelių piktybiniais navikais (įskaitant LLL) sergantiems pacientams vartojant rekomenduojamą dozę (100 mg 2 kartus per parą), ploto po akalabrutinibo koncentracijos plazmoje kreivę paros geometrinis vidurkis esant pusiausvyrinei koncentracijai (AUC_{24h}) ir didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo atitinkamai 1 679 ng×val./ml ir 438 ng/ml, o ACP-5862 – atitinkamai 4 166 ng×val./ml ir 446 ng/ml.

Įrodyta, kad Calquence tabletės ir Calquence kapsulės yra biologiškai ekvivalentiškos. Calquence tablečių sudėtyje yra akalabrutinibo maleato – akalabrutinibo druskos, kuri esant aukštam pH tirpsta geriau už akalabrutinibo bazę (pastaroji yra Calquence kapsulių veiklioji medžiaga). Dėl to kartu vartojant rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų Calquence tablečių veiklioji medžiaga absorbuojama geriau.

Absorbcija

Akalabrutinibo didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}) susidarė po 0,2–3 val., ACP-5862 – po 0,5–4 val. Calquence absoliutus biologinis prieinamumas buvo 25%.

Maisto įtaka akalabrutinibo farmakokinetikai

Sveikų žmonių organizme riebus daug kalorijų turintis maistas (maždaug 918 kcal, 59 g angliavandenių, 59 g riebalų ir 39 g baltymų) neturėjo įtakos vidutiniam AUC pavartojus vieną 100 mg akalabrutinibo tabletę (palyginus su farmakokinetika nevalgius). C_{max} buvo 54% mažesnis, o T_{max} – 1-2 val. vėlesnė.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija / metabolizmas

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

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

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

Sąveika su pernašos baltymais

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

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

Eliminacija

Išgėrus vieną 100 mg akalabrutinibo tabletę, jo eliminacijos terminalinio pusinio periodo ($t_{1/2}$) geometrinis vidurkis buvo 1,4 val. Aktyviojo metabolito ACP-5862 $t_{1/2}$ buvo maždaug 6,6 val.

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

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

Ypatingos populiacijos

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

Vaikų populiacija

Calquence farmakokinetikos tyrimų jaunesnių kaip 18 metų pacientų organizme neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

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

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Akalabrutinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Genotoksiškumas, mutageniškumas ir fototoksiškumas

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

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

Kartotinių dozių toksiškumas

Visas dozes gavusių žiurkių kasose rasta nuo minimalių iki lengvo laipsnio mikroskopinių pokyčių (salelių kraujavimas, pigmentacija, uždegimas, fibrozė). Iki 6 mėnesių trukmės žiurkių tyrimų metu rasta nekenksmingų nuo minimalaus iki lengvo laipsnio inkstų pokyčių (kanalėlių bazofilija, kanalėlių

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

Toksinis poveikis reprodukcijai

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Hidroksiipropilceliuliozė (mažai pakeista) (E463)

Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Kopovidonas

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Vidutinės grandinės trigliceridai

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

8 arba 10 plėvele dengtų tablečių aliuminio / aliuminio lizdinėje plokštelėje su saulės ir mėnulio simboliais. Dėžutėje yra 56 arba 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data – 2020 m. lapkričio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**100 mg KAPSULIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Calquence 100 mg kietosios kapsulės
acalabrutinibum

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg akalabrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Nurykite kapsulę nepažeistą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) YPATINGOSUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

calquence

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

100 mg KAPSULIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Calquence 100 mg kapsulės
acalabrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės / mėnulio simbolis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**100 mg TABLEČIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Calquence 100 mg plėvele dengtos tabletės
acalabrutinibum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg akalabrutinibo (akalabrutinibo maleato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Nurykite tabletę nepažeistą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) YPATINGOSUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1479/003 – 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1479/004 – 60 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

calquence

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CALQUENCE 100 mg tabletės
acalabrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės / mėnulio simbolis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Calquence 100 mg kietosios kapsulės akalabrutinibas (*acalabrutinibum*)

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Calquence ir kam jis vartojamas

Kas yra Calquence?

Calquence yra vaistas kraujo vėžiui gydyti.

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

Kam vartojama Calquence?

Calquence vartojamas suaugusiems, sergantiems lėtine limfocitine leukemija (LLL), gydyti.

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

Calquence vartojamas suaugusiems, sergantiems mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydyti.

MLL yra limfmazgius pažeidžiantis kraujo vėžio tipas.

Kaip veikia Calquence?

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Calquence

Calquence vartoti draudžiama:

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

Esant reikalui, gydymo metu gydytojas tikrins kraujo kūnelių kiekį.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Calquence

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

- antibiotikai nuo bakterijų infekcijų, pvz., klaritromicinas;
- vaistai nuo grybelių infekcijos, pvz., pozakonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas;
- ketokonazolas – vaistas nuo Kušingo sindromo (juo sergantis organizmas gamina per daug hormono kortizolio);
- vaistai nuo ŽIV infekcijos, pvz., indinaviras, ritonaviras;
- vaistai nuo hepatito C, pvz., telapreviras;
- rifampicinas – antibiotikas nuo bakterijų infekcijos (tuberkuliozės);
- vaistas nuo migrenos – ergotaminas;
- vaistas nuo natrio kiekio kraujyje sumažėjimo – konivaptanas;
- vaistas nuo cukraus kiekio kraujyje padidėjimo – metforminas;
- vaistas organų atmetimui išvengti – ciklosporinas;
- vaistai nuo traukulių ar epilepsijos, pvz., karbamazepinas, fenitoinas;
- pimozidas – vaistas nuo *Tourette* ligos (ji sukelia nekontroliuojamus judesius bei nevalingus žodžius ir garsus);
- jonažolė – augalinis vaistas nuo depresijos;
- teofilinas – vaistas nuo švokštimo, dusulio ir krūtinės gniaužimo;
- skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai:
 - neutralizuojantys skrandžio rūgštį (pvz., kalcio karbonatas). Calquence išgerkite 2 val. prieš vartojant šiuos vaistus arba praėjus 2 val. po šių vaistų pavartojimo;
 - histamino 2 tipo receptorių blokatoriai (pvz., ranitidinas, famotidinas). Calquence išgerkite 2 val. prieš vartojant šiuos vaistus arba praėjus 10 val. po šių vaistų pavartojimo;

- protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas). Vengti šių vaistų, kol vartojate Calquence;
- metotreksatas – vaistas nuo ligų, kurias sukelia netinkama imuninės sistemos veikla (pvz., reumatoidinio artrito, psoriazės ar opinio kolito):
 - jį reikia vartoti bent 6 val. prieš arba po Calquence.

Vaistai, kurie gali padidinti kraujavimo pavojų

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Calquence sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Calquence

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

Calquence gali būti skiriamas vartoti kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Tai priklauso nuo vėžio, kuriuo sergate, tipo.

Kiek šio vaisto vartoti

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

Kaip vartoti šį vaistą

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

Ką daryti pavartojus per didelę Calquence dozę?

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

Pamiršus pavartoti Calquence

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Labai dažni pavojingi šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

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

Dažni pavojingi šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- dažnas širdies ritmas, neįvykę širdies susitraukimai, silpnas ar netolygus pulsas, svaigulys, alpimas, diskomfortas krūtinėje, dusulys – tai širdies ritmo sutrikimų (prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo) požymiai.
- karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, sumišimas, dusulys, traukuliai, nereguliari širdies veikla, patamsėjęs ar drumstas šlapimas, neįprastas nuovargis arba raumenų ar sąnarių skausmas. Tai gali būti naviko irimo sindromo (būklės, kurią sukelia greitas vėžio ląstelių irimas) simptomai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

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

- pūslelinė.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Padidėjęs kepenų fermentų (aspartataminotransferazės ir alaninaminotransferazės) kiekis kraujo tyrimuose (vartojant kartu su tam tikrais vaistais);
- bronchitas;
- karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas, sumišimas, bloga savijauta, odos ar akių obuolių pageltimas (gelta). Tai gali būti hepatito B (kepenų infekcijos) pakartotinio suaktyvėjimo požymiai;
- plaučių uždegimas (pneumonitas).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- susilpnėjusi atmintis, sutrikęs mąstymas, pasunkėjęsėjimas, pablogėjęs regėjimas – tai gali būti sunkios smegenų infekcijos (progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos) požymiai;
- limfocitozė – padidėjęs limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių) skaičius kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Calquence

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Calquence sudėtis

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

Pagalbinės medžiagos yra:

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

Calquence išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

België/Belgique/Belgien

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

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Calquence 100 mg plėvele dengtos tabletės akalabrutinibas (*acalabrutinibum*)

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Calquence ir kam jis vartojamas

Kas yra Calquence?

Calquence yra vaistas kraujo vėžiui gydyti.

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

Kam vartojama Calquence?

Calquence vartojamas suaugusiems, sergantiems lėtine limfocitine leukemija (LLL), gydyti.

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

Calquence vartojamas suaugusiems, sergantiems mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydyti.

MLL yra limfmazgius pažeidžiantis kraujo vėžys.

Kaip veikia Calquence?

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Calquence

Calquence vartoti draudžiama:

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

Esant reikalui, gydymo metu gydytojas tikrins kraujo kūnelių kiekį.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Calquence

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

- antibiotikai nuo bakterijų infekcijų, pvz., klaritromicinas;
- vaistai nuo grybelių infekcijos, pvz., pozakonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas;
- ketokonazolas – vaistas nuo Kušingo sindromo (juo sergantis organizmas gamina per daug hormono kortizolio);
- vaistai nuo ŽIV infekcijos, pvz., indinaviras, ritonaviras;
- vaistai nuo hepatito C, pvz., telapreviras;
- rifampicinas – antibiotikas nuo bakterijų infekcijos (tuberkuliozės);
- vaistas nuo migrenos – ergotaminas;
- vaistas nuo natrio kiekio kraujyje sumažėjimo – konivaptanas;
- vaistas nuo cukraus kiekio kraujyje padidėjimo – metforminas;
- vaistas organų atmetimui išvengti – ciklosporinas;
- vaistai nuo traukulių ar epilepsijos, pvz., karbamazepinas, fenitoinas;
- pimozidas – vaistas nuo *Tourette* ligos (ji sukelia nekontroliuojamus judesius bei nevalingus žodžius ir garsus);
- jonažolė – augalinis vaistas nuo depresijos;
- teofilinas – vaistas nuo švokštimo, dusulio ir krūtinės gniaužimo;
- metotreksatas – vaistas nuo ligų, kurias sukelia netinkama imuninės sistemos veikla, pvz., reumatoidinio artrito, psoriazės ar opinio kolito
 - jį reikia vartoti bent 6 val. prieš arba po Calquence.

Kartu su Calquence tabletėmis galima vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų – antacidinių (pvz., kalcio karbonato), histamino-2 receptorių blokatorių (pvz., ranitidino, famotidino) ar protonų siurblio inhibitorių (pvz., omeprazolo).

Vaistai, kurie gali padidinti kraujavimo pavojų

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Calquence sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Calquence

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

Calquence gali būti skiriamas vartoti kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Tai priklauso nuo vėžio, kuriuo sergate, tipo.

Kiek šio vaisto vartoti

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

Kaip vartoti šį vaistą

- Tabletę nurykite nepažeistą, užgerdami vandeniu, kasdien maždaug tuo pačiu laiku.
- Nekramtykite, netraiškykite, netirpinkite ir nelaužykite tablečių.
- Calquence galima gerti valgant arba tarp valgių.
- Kada paskutinį kartą išgėrėte Calquence tabletę, galite patikrinti pažiūrėję į lizdinę plokštelę. Išgerti dozę tinkamu laiku Jums padės paveikslėliai ant lizdinės plokštelės – saulė rodo rytinę dozę, o mėnulis – vakarinę.

Ką daryti pavartojus per didelę Calquence dozę?

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

Pamiršus pavartoti Calquence

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Labai dažni pavojingi šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

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

Dažni pavojingi šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- dažnas širdies ritmas, neįvykę širdies susitraukimai, silpnas ar netolygus pulsas, svaigulys, alpimas, diskomfortas krūtinėje, dusulys – tai širdies ritmo sutrikimų (prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo) požymiai.
- karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, sumišimas, dusulys, traukuliai, nereguliari širdies veikla, patamsėjęs ar drumstas šlapimas, neįprastas nuovargis arba raumenų ar sąnarių skausmas. Tai gali būti naviko irimo sindromo (būklės, kurią sukelia greitas vėžio ląstelių irimas) simptomai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

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

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- padidėjęs kepenų fermentų (aspartataminotransferazės ir alaninaminotransferazės) kiekis kraujo tyrimuose (vartojant kartu su tam tikrais vaistais);
- bronchitas;

- karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas, sumišimas, bloga savijauta, odos ar akių obuolių pageltimas (gelta). Tai gali būti hepatito B (kepenų infekcijos) pakartotinio suaktyvėjimo požymiai;
- plaučių uždegimas (pneumonitas).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- susilpnėjusi atmintis, sutrikęs mąstymas, pasunkėjęsėjimas, pablogėjęs regėjimas – tai gali būti sunkios smegenų infekcijos (progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos) požymiai;
- limfocitozė – padidėjęs limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių) skaičius kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Calquence

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Calquence sudėtis

Veiklioji medžiaga yra akalabrutinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg akalabrutinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- Tabletės šerdyje: manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista) (E463) ir natrio stearilfumaratas (žr. 2 skyrių „Calquence sudėtyje yra natrio“);
- Tabletės plėvelėje: hipromeliozė (E464), kopovidonas, titano dioksidas (E171), makrogolis, vidutinės grandinės trigliceridai, geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Calquence išvaizda ir kiekis pakuotėje

Calquence tabletė yra oranžinė, 7,5 x 13 mm dydžio, ovali, abipus išgaubta. Jos viena pusė turi įspaudą „ACA 100“, o kita pusė yra lygi.

Calquence plėvele dengtos tabletės tiekiamos aliuminio / aliuminio lizdinėse plokštelėse po 8 arba 10. Ant kiekvienos lizdinės plokštelės yra saulės ir mėnulio simboliai, kurie padeda išgerti dozę laiku (su saulės simboliu – ryte ir su mėnulio simboliu – vakare). Lizdinėse plokštelėse su saulės ir mėnulio simboliais yra tas pats vaistas. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

België/Belgique/Belgien

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

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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