

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Calquence 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg akalabrutiniba (*acalabrutinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

1. izmēra (20 mm) cietā kapsula ar dzeltenu korpusu, zilu vāciņu un ar melnas tintes apzīmējumu “ACA 100 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Calquence monoterapijā vai kombinācijā ar obinutuzumabu ir indicēts pieaugušo pacientu ārstēšanai ar iepriekš neārstētu hronisku limfoleikozi (HLL).

Calquence monoterapijā ir indicēts pieaugušo pacientu ārstēšanai ar hronisku limfoleikozi (HLL), kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju.

Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (BR) ir indicēts iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas (MŠL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT).

Calquence monoterapijā ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošu vai refraktāru mantijšūnu limfomu (MCL), kas iepriekš nav ārstēti ar Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitoru.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar šīm zālēm jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Calquence ieteicamā deva monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm ir 100 mg akalabrutiniba divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 200 mg).

Devu lietošanas starplaiks ir aptuveni 12 stundas.

Calquence lietošana ir jāturpina līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Informāciju par zāļu devām kombinētajās terapijas shēmās skatīt katru zāļu aprakstā (sīkāku informāciju par kombinētajām shēmām skatīt 5.1. apakšpunktā).

Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu

Calquence jālieto no 1. cikla 1. dienas (katra cikla ilgums ir 28 dienas) līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte. Bendamustīna 90 mg/m² deva jālieto katra cikla 1. un 2. dienā pavisam 6 ciklus. Rituksimaba 375 mg/m² deva jālieto katra cikla 1. dienā pavisam 6 ciklus. Pacienti, kuriem pēc pirmajiem 6 cikliem rodas atbildes reakcija (daļēja atbildes reakcija (*partial response*; PR) vai pilnīga atbildes reakcija (*complete response*; CR)), balstterapiju ar rituksimaba 375 mg/m² devu var saņemt katrā otrā cikla 1. dienā, bet ne vairāk par 12 papildu devām, sākot no 8. cikla un līdz 30. ciklam.

Devas pielāgošana

Nevēlamās blakusparādības

Ieteikumi par Calquence devas pielāgošanu ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā pacientiem, kuri Calquence lieto monoterapijā vai Calquence kombinācijā ar obinutuzumabu, ir sniegti 1. tabulā.

Ieteikumi par devas pielāgošanu ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā pacientiem, kuri Calquence lieto kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, ir sniegti 2. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību gadījumā*

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamās blakusparādības rašanās	Devas pielāgošana (sākuma deva = 100 mg aptuveni ik pēc 12 stundām)
3. pakāpes trombocitopēnija ar asiņošanu, 4. pakāpes trombocitopēnija vai 4. pakāpes neitropēnija ilgāk par 7 dienām 3. pakāpes vai smagāka nehematoloģiska toksicitāte	Pirmā un otrā reize	Pārtraukt Calquence lietošanu. Tiklīdz toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu var atsākt, lietojot 100 mg aptuveni ik pēc 12 stundām.
	Trešā reize	Pārtraukt Calquence lietošanu. Tiklīdz toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu var atsākt, lietojot 100 mg retāk – vienu reizi dienā.
	Ceturrtā reize	Pilnīgi izbeigt Calquence lietošanu.

*Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI CTCAE), versija 4.03.

2. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā pacientiem, kuri Calquence lieto kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu*

Nevēlamā blakusparādība	Bendamustīna devas pielāgošana[†]	Calquence devas pielāgošana
Neitropēnija	Ja ir radusies 3. vai 4. pakāpes neitropēnija [‡] , bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Ja 4. pakāpes neitropēnija ilgst vairāk par 7 dienām, Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietot 100 mg retāk -vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶] Sākoties blakusparādības 4. epizodei, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.
Trombocitopēnija	Ja ir radusies 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija, bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Ja ir radusies 3. pakāpes trombocitopēnija ar nozīmīgu asiņošanu vai 4. pakāpes trombocitopēnija, Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietot 100 mg retāk-vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶] Ja sākas trombocitopēnijas ar nozīmīgu asiņošanu 3. epizode, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam. Sākoties blakusparādības 4. epizodei, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.
Cita veida hematoloģiska 4. pakāpes [§] vai nekontrolējama 3. pakāpes toksicitāte	Bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietot 100 mg retāk-vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶] Ja sākas blakusparādības 4. epizode, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.
3. vai augstākas pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir	Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietot 100 mg retāk-vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶]

Nevēlamā blakusparādība	Bendamustīna devas pielāgošana [†]	Calquence devas pielāgošana
	jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Ja sākas blakusparādības 3. epizode, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.

*Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE), versija 4.03.

[†]Ja rodas toksicitāte, kas nav norādīta šajā tabulā, skatīt bendamustīna vietējo zāļu informāciju.

[‡]Pirms bendamustīna devas pielāgošanas jāapsver mēloīdo augšanas faktoru lietošana.

[§]Lietojot bendamustīnu un rituksimabu, 4. pakāpes limfopēnija ir sagaidāms galaiznākums. Devas pielāgošana limfopēnijas dēļ jāapsver tikai tad, ja pētnieki to uzskata par klīniski nozīmīgu, piemēram, gadījumos, kad tā saistīta ar atkārtotām infekcijām.

[¶]Ja samazinātu devu pacients panes ≥ 4 nedēļas, pēc ārsta ieskata devu var atkal palielināt.

Papildu informāciju par toksisko reakciju kontroli skatīt katru ar Calquence kombinācijā lietoto zāļu aprakstā.

Mijiedarbība

Ieteikumi par Calquence lietošanu kopā ar CYP3A inhibitoriem vai induktoriem un kuņģa skābes sekrēciju mazinošiem līdzekļiem ir sniegti 3. tabulā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

3. tabula. Lietošana kopā ar CYP3A inhibitoriem vai induktoriem un kuņģa skābes sekrēciju mazinošiem līdzekļiem

	Vienlaicīgi lietotās zāles	Ieteikumi par Calquence lietošanu
CYP3A inhibitori	Spēcīgs CYP3A inhibitors	Izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja šie inhibitori tiks lietoti īslaicīgi (piemēram, pretinfekcijas līdzekļi līdz septiņām dienām ilgi), pārtraukt Calquence lietošanu
	Vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors	Deva nav jāpielāgo. Lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, stingri kontrolēt pacientus, vai viņiem nerodas nevēlamas blakusparādības
	Vājš CYP3A inhibitors	Deva nav jāpielāgo
CYP3A4 induktori	Spēcīgs CYP3A induktors	Izvairīties no vienlaicīgas lietošanas
Kuņģa skābes sekrēciju mazinoši līdzekļi	Protonu sūkņa inhibitori	Izvairīties no vienlaicīgas lietošanas
	H2 receptoru antagonisti	Calquence jālieto 2 stundas pirms (vai 10 stundas pēc) H2 receptoru antagonista lietošanas
	Antacīdi	Starplaikam starp zāļu lietošanu jābūt vismaz 2 stundas.

Izlaista deva

Ja pacients izlaidis Calquence devas lietošanu par vairāk nekā 3 stundām, viņam jānorāda lietot nākamo devu ierastajā plānotajā laikā. Lai aizvietotu izlaisto devu, divkārtu Calquence devu nedrīkst lietot.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Specifiski klīniskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika ārstēti Calquence klīniskajos pētījumos. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss lielāks par 30 ml/min) deva nav jāpielāgo. Jāuztur hidratācija un periodiski jākontrolē kreatinīna līmenis serumā. Calquence jānozīmē pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) tikai tad, ja ieguvums pārsniedz risku, un šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai kopējā bilirubīna līmenis 1,5-3 reizes virs normas augšējās robežas [NAR] un jebkāds ASAT līmenis) devas pielāgošana nav ieteicama. Taču stingri jāuzrauga, vai pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nerodas toksicitātes pazīmes. Calquence nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai kopējais bilirubīns >3 reizes virs NAR un jebkāds ASAT līmenis) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smaga sirds slimība

Pacientus, kuriem bija smaga kardiovaskulāra slimība, izslēdza no Calquence klīniskajiem pētījumiem.

Pediatriskā populācija

Calquence drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Calquence ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu, neatkarīgi no uztura (skatīt 4.5. apakšpunktu). Kapsulas nedrīkst sakost, izšķīdināt vai atvērt, jo tad var mainīties zāļu uzsūkšanās organismā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana

Pacientiem ar ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām, kurus ārstēja ar Calquence monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm, radās nozīmīgi hemorāģiski traucējumi, tai skaitā asiņošana centrālajā nervu sistēmā un kuņģa-zarnu traktā. Šie traucējumi radās gan pacientiem ar trombocitopēniju, gan pacientiem bez trombocitopēnijas. Kopumā asiņošanas gadījumi, tai skaitā asinsizplūdumi un petehijas bija vieglāki notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar asiņošanu saistīto traucējumu mehānisms nav skaidri zināms.

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus, var būt paaugstināts asiņošanas risks. Antitrombotiskie līdzekļi jālieto piesardzīgi un, ja medicīniski nepieciešama to vienlaicīga lietošana, jāapsver asiņošanas pazīmju papildu kontrole. Varfarīnu vai citus K vitamīna antagonistus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Calquence.

Jāapsver ieguvums un risks, ko rada Calquence lietošanas pārtraukšana vismaz 3 dienas pirms un pēc operācijas.

Infekcijas

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar Calquence monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm, radās nopietnas infekcijas (bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu), tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu. Šīs infekcijas radās galvenokārt bez neitropēnijas, un neitropēniska infekcija tika novērota 10,1% pacientu, kuri zāles lietoja monoterapijā, un 23,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto terapiju. Radās ar B hepatīta vīrusa (HBV) un *herpes zoster* vīrusa (HZV) reaktivāciju saistītas infekcijas, aspergiloze un progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vīrusu reaktivācija

Pacientiem, kuri saņem Calquence, ziņots par B hepatīta reaktivāciju. B hepatīta vīrusa (HBV) statuss jānosaka pirms Calquence terapijas uzsākšanas. Ja pacientiem ir pozitīvi B hepatīta seroloģiskās izmeklēšanas rezultāti, pirms terapijas uzsākšanas jākonsultējas ar aknu slimību speciālistu un, lai novērstu B hepatīta reaktivāciju, pacients jākontrolē un jāārstē saskaņā ar vietējo medicīnisko praksi.

Pēc Calquence lietošanas iepriekš veiktas vai vienlaicīgas imūnsupresīvas terapijas kontekstā ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu. Ārstiem diferenciāldiagnostikā jāapsver PML pacientiem ar pirmreizējiem neiroloģiskiem, kognitīviem vai ar uzvedību saistītiem simptomiem un pazīmēm vai to pastiprināšanos. Ja ir aizdomas par PML, jāveic atbilstoša diagnostiska novērtēšana un ārstēšana ar Calquence jāatliek līdz PML izslēgšanai. Šaubu gadījumā jāapsver nosūtīšana pie neirologa un atbilstoši pasākumi PML diagnosticēšanai, tai skaitā MRI skenēšana, vēlams ar kontrastvielu, cerebrālais šķidrums (CSF) pārbaude attiecībā uz JC vīrusa DNS un atkārtota neiroloģiska novērtēšana.

Jāapsver profilakse saskaņā ar standarta aprūpi pacientiem, kuriem ir paaugstināts oportūnistisku infekciju risks. Pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē.

Citopēnijas

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kurus ārstēja ar Calquence monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, radās ar terapiju saistītas 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tai skaitā neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija. Atbilstoši medicīniskām indikācijām jākontrolē pilna asinsaina (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar Calquence monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, radās otrs primārs ļaundabīgs audzējs, tai skaitā ādas un ar ādu nesaistīti ļaundabīgi audzēji. Par ādas ļaundabīgiem audzējiem ziņots bieži. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas ļaundabīgi ādas audzēji, un jāiesaka aizsarglīdzekļus pret saules iedarbību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Priekškambaru mirdzēšana

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar Calquence monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm, radās priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās. Jākontrolē, vai nerodas priekškambaru mirdzēšanas un priekškambaru plandīšanās simptomi (piemēram, sirdsklauves, reibonis, ģībonis, sāpes krūtīs, aizdusa) un jāreģistrē EKG atbilstoši medicīniskajām indikācijām (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem Calquence terapijas laikā rodas priekškambaru mirdzēšana, rūpīgi jāizvērtē trombemboliskas slimības risks. Pacientiem ar augstu trombemboliskas slimības risku jāapsver stingri kontrolēta terapija ar antikoagulantiem un Calquence lietošanai alternatīvas terapijas iespējas.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Calquence terapijas laikā ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (ASS). Pacientiem ar atzītu ASS risku (piemēram, liela apjoma slimība sākotnēji) jānovērtē iespējamais ASS risks, un atbilstoši klīniskajām indikācijām šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga.

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Ziņots par intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu pacientiem ar MŠL, kuri saņēmuši Calquence terapiju kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu. Jākontrolē, vai pacientiem nav radušies plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, klepus, aizdusa vai hipoksija), un atbilstoši klīniskajām indikācijām jāsaņem IPS/pneimonīta terapija.

Citas zāles

Spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar Calquence var palielināt akalabrutiniba iedarbību un līdz ar to paaugstināt arī toksicitātes risku. Turpretim lietošana vienlaicīgi ar CYP3A induktoriem var samazināt akalabrutiniba iedarbību un līdz ar to arī neefektivitātes risku. Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja paredzēts šādus inhibitorus lietot īslaicīgi (piemēram, kā pretinfekcijas līdzekļus ne ilgāk kā septiņas dienas), ārstēšana ar Calquence ir jāpārtrauc. Ja tiek lietots vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). No lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir jāizvairās, jo ir efektivitātes zuduma risks.

Calquence satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Akalabrutinibu un tā aktīvo metabolītu metabolizē galvenokārt citohroma P450 enzīms 3A4 (CYP3A4), un abas aktīvās vielas ir P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) substrāti.

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt akalabrutiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A/P-gp inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A/P-gp inhibitoru (200 mg itrakonazola vienreiz dienā 5 dienas), veselām pētāmām personām (N=17) akalabrutiniba C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 3,9 un 5,0 reizes.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A/P-gp inhibitoriem. Ja spēcīgi CYP3A/P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, konivaptāns, klaritromicīns, indinavīrs, itraconazols, ritonavīrs, telaprevīrs, posakonazols, vorikonazols) tiks lietoti īslaicīgi, ārstēšana ar Calquence jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (400 mg flukanazola vienu reizi vai 200 mg izavukonaza atkārtotu devu veidā 5 dienas), veselām pētāmajām personām akalabrutiniba C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 1,4 līdz 2 reizes, kamēr tā aktīvā metabolīta ACP-5862 C_{max} un AUC samazinājās 0,65 līdz 0,88 reizes, salīdzinot ar akalabrutiniba lietošanu atsevišķi. Kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem deva nav jāpielāgo. Rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, kas var pazemināt akalabrutiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A induktori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A induktoru (600 mg rifampicīna vienreiz dienā 9 dienas), veselām pētāmām personām (N=24) akalabrutiniba C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 68% un 77%.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A aktivitātes induktoriem (piemēram, fenitoīnu, rifampicīnu vai karbamazepīnu). Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar divšķautņu asinszāli, kas var neprognozējami pazemināt akalabrutiniba koncentrāciju plazmā.

Kuņģa skābes sekrēciju mazinošas zāles

Akalabrutiniba šķīdība samazinās līdz ar pH paaugstināšanos. Lietojot akalabrutinību vienlaicīgi ar antacīdu (1 g kalcija karbonāta), akalabrutiniba AUC veselām pētāmām personām samazinājās par 53%. Lietojot vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoru (40 mg omeprazola 5 dienas), akalabrutiniba AUC samazinājās par 43%.

Ja nepieciešama ārstēšana ar skābes sekrēciju mazinošām zālēm, jāapsver antacīda (piemēram, kalcija karbonāta) vai H₂ receptoru antagonista (piemēram, ranitidīna vai famotidīna) lietošana. Lietojot kopā ar anatacīdiem, zāļu lietošanas starplaikam jābūt vismaz 2 stundas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojot kopā ar H₂ receptoru antagonistiem, Calquence jālieto 2 stundas pirms (vai 10 stundas pēc) H₂ receptoru antagonista lietošanas.

Tā kā protonu sūkņa inhibitori darbojas ilgstoši, devas lietošanas laika nošķiršana no protonu sūkņa inhibitoru lietošanas var nenovērst mijiedarbību ar Calquence, tādēļ no vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt Calquence

CYP3A substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nav iespējams izslēgt, ka akalabrutinibs zarnu līmenī ir CYP3A4 inhibitors un ka tas var pastiprināt pret CYP3A metabolismu zarnās jutīgo CYP3A4 substrātu iedarbību. Ja akalabrutinību lieto vienlaicīgi ar perorāliem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, ergotamīnu, pimožīdu), ir jāievēro piesardzība.

Akalabrutiniba ietekme uz CYP1A2 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka akalabrutinibs inducē CYP1A2. Akalabrutiniba lietošana vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem (piemēram, teofilīnu, kofeīnu) var samazināt to iedarbību.

Akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta ACP-5862 ietekme uz zāļu transportsistēmām

Inhibējot zarnu BCRP, akalabrutinibs var palielināt vienlaicīgi lietotu BCRP substrātu (piemēram, metotreksātu) iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lai mazinātu mijiedarbības iespējamību kuņģa-zarnu traktā (KZT), iekšķīgi lietojamie BCRP substrāti ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, metotreksāts, jālieto vismaz 6 stundas pirms vai pēc akalabrutiniba.

Inhibējot MATE1, ACP-5862 var palielināt vienlaicīgi lietotu MATE1 substrātu (piemēram, metformīna) iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kuru izkļiede ir atkarīga no MATE1 (piemēram, metformīnu) ir jākontrolē, vai nerodas panesamības izmaiņu pazīmes, kuru cēlonis ir vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbības pastiprināšanās Calquence lietošanas laikā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāiesaka Calquence lietošanas laikā izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Grūtniecība

Dati par akalabrutiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pamatojoties uz rezultātiem pētījumos ar dzīvniekiem, akalabrutiniba iedarbība grūtniecības laikā var radīt risku auglim. Žurkām ir novērota distocija (grūta vai ilgstoša atnešanās), un akalabrutiniba ievadīšana grūsnām trušu mātītēm bija saistīta ar augļa augšanas ātruma samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Calquence nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar akalabrutinību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai akalabrutinibs izdalās cilvēka pienā. Datu par akalabrutiniba ietekmi uz bērnu, kurš barots ar krūti, vai uz piena veidošanos nav. Akalabrutinibs un tā aktīvais metabolīts bija laktējošu žurku pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, ieteicams nebarot bērnu ar krūti Calquence lietošanas laikā un 2 dienas pēc pēdējās devas saņemšanas.

Fertilitāte

Datu par Calquence ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Akalabrutiniba neklīniskajā pētījumā ar žurku tēviņiem un mātītēm nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Calquence neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču ārstēšanas laikā ar akalabrutinību ir ziņots par nogurumu un reiboni, un pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ar Calquence monoterapiju ārstēto 1478 pacientu grupā visbiežākās ($\geq 20\%$) jebkuras smaguma pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) bija infekcija, caureja, galvassāpes, skeleta un muskuļu sāpes, zemādas asinsizplūdums, klepus, artralģija, nespēks, slikta dūša un izsitumi. Visbiežākās ziņotās ($\geq 5\%$) ≥ 3 . pakāpes zāļu blakusparādības bija infekcija, leikopēnija, neitropēnija, anēmija, otrs primārs ļaundabīgs audzējs un trombocitopēnija.

Calquence kombinācijā ar obinutuzumabu

Starp 223 pacientiem, kurus ārstēja ar Calquence kombinēto terapiju visbiežākās ($\geq 20\%$) jebkuras smaguma pakāpes NBP bija infekcija, skeleta un muskuļu sāpes, caureja, galvassāpes, leikopēnija, neitropēnija, klepus, nespēks, artralģija, slikta dūša, reibonis un aizcietējums. Visbiežāk ziņotās ($\geq 5\%$) ≥ 3 . pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības bija leikopēnija, neitropēnija, infekcija, trombocitopēnija un anēmija.

Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu

Starp 297 pacientiem, kuri Calquence saņēma kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, biežākās ($\geq 20\%$) jebkuras pakāpes NBP bija neitropēnija, slikta dūša, izsitumi, caureja, skeleta un muskuļu sāpes, galvassāpes, nespēks, vemšana, aizcietējums, anēmija un trombocitopēnija. Visbiežākās ($\geq 5\%$) ≥ 3 . pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, izsitumi, trombocitopēnija, anēmija, pneimonija, otrs primārs ļaundabīgs audzējs, hipertensija un otrs primārs ļaundabīgs audzējs, izņemot ļaundabīgus ādas audzējus, kas nav melanoma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ir konstatētas klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņem Calquence hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanai. Calquence monoterapijas ilguma mediāna apvienotajā datu kopā bija 38,2 mēneši. Calquence terapijas ilguma mediāna pacientiem, kuri Calquence terapiju saņēma kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, bija 28,6 mēneši.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā orgānu sistēmas grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrai NBP ir definēta atbilstoša biežuma kategorija: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības* pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar akalabrutiniba monoterapiju (n=1478)

MedDRA OSK	MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3 . pakāpe* (%)
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži (25,8)	1,2
	Pneimonija	Ļoti bieži (15,8)	8,7
	Sinusīts	Ļoti bieži (11,4)	0,4

	Urīnceļu infekcija	Bieži (9,9)	1,8
	Bronhīts	Bieži (9,7)	0,6
	Herpes vīrusu infekcijas [†]	Bieži (9,1)	0,9
	Nazofaringīts	Bieži (8,3)	0
	<i>Aspergillus</i> infekcijas [†]	Retāk (0,7)	0,6
	B hepatīta reaktivācija	Retāk (0,4)	0,3
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Otrs primārs ļaundabīgs audzējs (OPLA) [†]	Ļoti bieži (17,6)	6,7
	Ādas ļaundabīgs audzējs, kas nav melanoma [†]	Bieži (9,9)	1,4
	OPLA, izņemot ļaundabīgu ādas audzēju, kas nav melanoma [†]	Bieži (9,7)	5,5
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija [†]	Ļoti bieži (19,4)	17,5
	Anēmija [†]	Ļoti bieži (17,1)	9,5
	Trombocitopēnija [†]	Ļoti bieži (11,5)	6,2
	Limfocitoze	Retāk (0,5)	0,3
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Audzēja sabrukšanas sindroms	Retāk (0,5)	0,4
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži (36,5)	1,2
	Reibonis	Ļoti bieži (13,9)	0,1
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās [†]	Bieži (7,4)	2,3
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asinsizplūdumi [†]	Ļoti bieži (30,9)	0
	Sasitums	Ļoti bieži (20,7)	0
	Petehijas	Bieži (8,9)	0
	Ekhimozes	Bieži (5,7)	0
	Asiņošana/hematoma [†]	Ļoti bieži (16,3)	3,2
	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk (0,9)	0,7
	Intrakraniāla asiņošana	Retāk (0,1)	0,1
	Paaugstināts asinsspiediens [†]	Ļoti bieži (11,9)	4,9
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Deguna asiņošana	Bieži (8,0)	0,3
	Caureja	Ļoti bieži (36,7)	2,6
	Slikta dūša	Ļoti bieži (21,8)	0,8
	Aizcietējums	Ļoti bieži (15,2)	0,1
	Vēdersāpes [†]	Ļoti bieži (14,5)	1,2

	Vemšana	Ļoti bieži (14,0)	0,7
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi [†]	Ļoti bieži (20,3)	0,9
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta un muskuļu sāpes [†]	Ļoti bieži (31,9)	1,8
	Artralģija	Ļoti bieži (24,0)	0,9
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Ļoti bieži (23,6)	2,0
	Astēnija	Bieži (7,0)	0,9
Izmeklējumi[§] (Atrade pamatota ar analīžu rezultātiem)	Pazemināts hemoglobīna līmenis [±]	Ļoti bieži (47,4)	10,8
	Samazināts absolūtais neitrofīlo leukocītu skaits [±]	Ļoti bieži (43,9)	24,0
	Samazināts trombocītu skaits [±]	Ļoti bieži (36,9)	9,5

*Atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārējiem terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE), versija 4.03.

[†]Ietver vairākus NBP terminus.

[±]Atspoguļo laboratorisko atražu, nevis ziņoto nevēlamo notikumu sastopamību.

[§]Norādītas kā CTCAE pakāpes vērtības.

5. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības* pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar akalabrutiniba kombinēto terapiju (n=520)

	Calquence + obinutuzumabs N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK un MedDRA termini	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)
Infekcijas un infestācijas				
Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži (31,4)	1,8	Ļoti bieži (18,2)	0,3
Sinusīts	Ļoti bieži (15,2)	0,4	Bieži (6,4)	0
Nazofaringīts	Ļoti bieži (13,5)	0,4	Bieži (5,4)	0
Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži (13)	0,9	Ļoti bieži (11,1)	1,7
Pneimonija	Ļoti bieži (10,8)	5,4	Ļoti bieži (16,2)	8,8
Bronhīts	Bieži (9,9)	0	Bieži (6,4)	0,3
Herpes vīrusu infekcijas [†]	Bieži (6,7)	1,3	Ļoti bieži (12,8)	1,0
Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija	Retāk (0,4)	0,4	Nav zināms	0
B hepatīta reaktivācija	Retāk (0,9)	0,1	Bieži (1,3)	0,3
<i>Aspergillus</i> infekcijas [†]	Nav zināms	0	Retāk (0,3)	0,3

	Calquence + obinutuzumabs N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK un MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji				
Otrs primārs ļaundabīgs audzējs† (OPLA)	Ļoti bieži (13)	4,0	Ļoti bieži (17,8)	7,4
Ādas ļaundabīgs audzējs, kas nav melanoma†	Bieži (7,6)	0,4	Ļoti bieži (11,1)	2,0
OPLA, izņemot ādas ļaundabīgu audzēju, kas nav melanoma†	Bieži (6,3)	3,6	Bieži (9,8)	5,4
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Neitropēnija†	Ļoti bieži (31,8)	30	Ļoti bieži (54,9)	50,2
Trombocitopēnija†	Ļoti bieži (13,9)	9	Ļoti bieži (22,9)	9,8
Anēmija†	Ļoti bieži (11,7)	5,8	Ļoti bieži (24,2)	9,4
Limfocitoze	Retāk (0,4)	0,4	Retāk (0,7)	0
Metabolisma un uztures traucējumi				
Audzēja sabrukšanas sindroms	Bieži (1,8)	1,3	Bieži (1,3)	1,3
Nervu sistēmas traucējumi				
Galvassāpes	Ļoti bieži (43)	0,9	Ļoti bieži (30,3)	1,3
Reibonis	Ļoti bieži (23,8)	0	Ļoti bieži (14,5)	0,7
Sirds funkcijas traucējumi				
Priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās†	Bieži (3,1)	0,9	Bieži (6,7)	4,0
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Asinsizplūdumi †	Ļoti bieži (38,6)	0	Ļoti bieži (14,1)	0,3
Sasitums	Ļoti bieži (27,4)	0	Ļoti bieži (11,1)	0
Petēhijas	Ļoti bieži (11,2)	0	Bieži (2,0)	0
Ekhimozes	Bieži (3,1)	0	Bieži (3,0)	0,3
Asiņošana/hematoma†	Ļoti bieži (17,5)	1,3	Ļoti bieži (15,5)	1,0
Gastrointestināla asiņošana	Bieži (3,6)	0,9	Retāk (0,3)	0
Intrakraniāls asinsizplūdums	Retāk (0,9)	0	Nav zināms	0
Hipertensija†	Ļoti bieži (13,5)	3,6	Ļoti bieži (12,5)	5,7
Deguna asiņošana	Bieži (8,5)	0	Bieži (2,7)	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Pneimonīts±	-	-	Bieži (2,4)	0,3

	Calquence + obinutuzumabs N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK un MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Caureja	Ļoti bieži (43,9)	4,5	Ļoti bieži (37,4)	3,0
Slikta dūša	Ļoti bieži (26,9)	0	Ļoti bieži (42,8)	1,3
Aizcietējums	Ļoti bieži (20,2)	0	Ļoti bieži (24,6)	1,0
Vemšana	Ļoti bieži (19,3)	0,9	Ļoti bieži (25,6)	0,7
Vēdersāpes†	Ļoti bieži (14,8)	1,3	Ļoti bieži (12,1)	2,0
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Izsitumi†	Ļoti bieži (30,9)	1,8	Ļoti bieži (39,1)	9,8
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Skeleta un muskuļu sāpes†	Ļoti bieži (44,8)	2,2	Ļoti bieži (34,3)	3,7
Artralģija	Ļoti bieži (26,9)	1,3	Ļoti bieži (17,5)	0,7
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Nespēks	Ļoti bieži (30,5)	1,8	Ļoti bieži (29,3)	2,7
Astēnija	Bieži (7,6)	0,4	Ļoti bieži (10,4)	1,0
Izmeklējumi¶				
Samazināts neitrofilo leukocītu absolūtais skaits§	Ļoti bieži (57,4)	35	Ļoti bieži (76,8)	56,6
Samazināts trombocītu skaits§	Ļoti bieži (46,2)	10,8	Ļoti bieži (69,4)	17,8
Pazemināts hemoglobīna līmenis§	Ļoti bieži (43,9)	9	Ļoti bieži (79,5)	10,8
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis‡	-	-	Bieži (9,1)	4,4
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis‡	-	-	Bieži (8,1)	3,0

*Atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE), versija 4.03.

†Ietver vairākus NBP terminus.

±Saņemts ziņojums par vienu notikumu ar letālu iznākumu.

§Atspoguļo laboratorisko atražu, nevis ziņoto nevēlamo notikumu sastopamību.

¶Norādītas kā CTCAE pakāpju vērtības.

‡Nevēlamā blakusparādība tikai pētījuma ECHO Calquence + BR grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Terapijas pārtraukšana un devas samazināšana nevēlamu blakusparādību dēļ

No 1478 ar Calquence monoterapiju ārstētiem pacientiem par terapijas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ ziņots 14,6% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, trombocitopēnija un caureja. Par devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņots 5,9% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija B hepatīta reaktivācija, sepse un caureja.

No 223 ar Calquence un obinutuzumaba kombinētu terapiju ārstētiem pacientiem par terapijas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ ziņots 10,8% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, trombocitopēnija un caureja. Par devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņots 6,7% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, caureja un vemšana.

No 297 pacientiem, kuri Calquence lietoja kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, nevēlamo blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 42,8% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija COVID-19, COVID-19 pneimonija, neitropēnija un pneimonija. Nevēlamo blakusparādību dēļ deva tika samazināta 10,1% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija un slikta dūša.

Gados vecāki cilvēki

No 1478 pacientiem Calquence monoterapijas klīniskajos pētījumos 42% pacientu bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 20,6% pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Klīniski nozīmīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības starp ≥ 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem nenovēroja.

No 223 pacientiem Calquence un obinutuzumaba kombinētas terapijas klīniskajos pētījumos 47% pacientu bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 26% pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Klīniski nozīmīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības starp ≥ 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem nenovēroja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas akalabrutiniba pārdozēšanas gadījumā nav, un pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EL02.

Darbības mehānisms

Akalabrutinibs ir selektīvs Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitors. BTK ir B šūnu antigēna receptora (BCR) un citokīna receptora ceļu signālmolekula. B šūnās BTK signālu pārvade izraisa B šūnu izdzīvošanu un proliferāciju, un tā ir nepieciešama šūnu adhēzijai, pārvietošanai un hemotakseī.

Akalabrutinibs un tā aktīvais metabolīts ACP-5862 veido kovalentu saiti ar cisteīna atlieku BTK aktīvajā centrā, kā rezultātā notiek neatgriezeniska BTK inaktivācija ar minimālu ārpusmērķa mijiedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacienti ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem, kuri lieto 100 mg akalabrutiniba divreiz dienā, BTK piepildījuma mediāna $\geq 95\%$ līdzsvara koncentrācijā perifērajās asinīs saglabājās 12 stundas, kā rezultātā notika BTK inaktivācija visā ieteicamajā dozēšanas intervālā.

Sirds elektrofizioloģija

Akalabrutiniba ietekmi uz QTc intervālu vērtēja 46 veselām vīriešu un sieviešu dzimuma pētāmām personām randomizētā, dubultmaskētā, visaptverošā QT pētījumā ar placebo un pozitīvu kontroli. Supraterapeitiskā devā, kas 4 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu, Calquence klīniski nozīmīgi nepagarināja QT/QTc intervālu (piemēram, tas nebija 10 ms vai lielāks) (skatīt 4.4., 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacienti ar iepriekš neārstētu HLL

Calquence drošumu un efektivitāti iepriekš neārstētas HLL gadījumā vērtēja randomizētā, daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā (ELEVATE-TN) 535 pacientiem. Pacienti saņēma Calquence un obinutuzumabu, Calquence monoterapiju vai obinutuzumabu kopā ar hlorambucilu. ELEVATE-TN pētījumā iekļāva 65 gadus vecus vai vecākus, vai 18-65 gadus vecus pacientus ar vienlaicīgi esošiem medicīniskiem traucējumiem, 27,9% pacientu CrCl bija < 60 ml/min. No < 65 gadus veciem pacientiem 16,1% CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*) novērtējuma punktu mediāna bija 8. Pacientiem pētījumā bija atļauts saņemt antitrombotiskus līdzekļus. Pacientus, kuriem bija nepieciešama antikoagulācija ar varfarīnu vai līdzvērtīgiem K vitamīna antagonistiem, izslēdza no pētījuma.

Pacientus attiecībā 1:1:1 randomizēja 3 grupās ārstēšanai ar

- Calquence kopā ar obinutuzumabu (Calquence+G): 100 mg Calquence lietoja divreiz dienā, sākot ar 1. cikla 1. dienu, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Obinutuzumabu lietoja, sākot ar 2. cikla 1. dienu, ne vairāk kā 6 terapijas ciklus. 1000 mg obinutuzumaba lietoja 2. cikla 1. un 2. dienā (100 mg 1. dienā un 900 mg 2. dienā), kā arī 2. cikla 8. un 15. dienā, pēc tam 3.-7. cikla 1. dienā lietoja 1000 mg. Katra cikla ilgums bija 28 dienas.
- Calquence monoterapiju: 100 mg Calquence lietoja divreiz dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.
- Obinutuzumabu kopā ar hlorambucilu (GCIb): obinutuzumabu un hlorambucilu lietoja ne vairāk kā 6 terapijas ciklus. 1000 mg obinutuzumaba lietoja 1. cikla 1. un 2. dienā (100 mg 1. dienā un 900 mg 2. dienā), kā arī 1. cikla 8. un 15. dienā, pēc tam 2.-6. cikla 1. dienā lietoja 1000 mg. Hlorambucilu 0,5 mg/kg devā lietoja 1.-6. cikla 1. un 15. dienā. Katra cikla ilgums bija 28 dienas.

Pacientus stratificēja atbilstoši 17p delēcijas mutācijas statusam (ir vai nav), ECOG funkcionālajam stāvoklim (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2) un ģeogrāfiskajam reģionam (Ziemeļamerika un Rietumeiropa

salīdzinājumā ar citiem reģioniem). Pēc apstiprinātas slimības progresēšanas 45 GClb grupā randomizētiem pacientiem terapiju nomainīja uz Calquence monoterapiju. 6. tabulā ir apkopoti sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturojums pētījuma populācijā.

6. tabula. Sākotnējais raksturojums (ELEVATE-TN) pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL

Rādītājs	Calquence kopā ar obinutuzumabu N=179	Calquence monoterapija N=179	Obinutuzumabs kopā ar hlorambucilu N=177
Vecums, gadi; mediāna (diapazons)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Vīrieši, %	62	62	59,9
Baltās rases pārstāvji, %	91,6	95	93,2
ECOG funkcionālais stāvoklis 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Laika kopš diagnozes noteikšanas mediāna (mēneši)	30,5	24,4	30,7
Masīva slimība un limfmezglu izmērs ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Citoģenētika/FISH kategorija; %			
17p delēcija	9,5	8,9	9
11q delēcija	17,3	17,3	18,6
TP53 mutācija	11,7	10,6	11,9
IGHV bez mutācijas	57,5	66,5	65,5
Komplekss kariotips (≥ 3 patoloģijas)	16,2	17,3	18,1
Rai 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

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS; progression-free survival*) Calquence+G grupā salīdzinājumā ar GClb grupu. Neatkarīgas pārskata komitejas (*IRC; Independent Review Committee*) vērtējumā saskaņā ar Hroniskas limfocitiskas starptautiskās darba grupas (*IWCLL; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*) 2008. gada kritērijiem, iekļaujot skaidrojumu par terapijas izraisītu limfocitozi (*Cheson 2012*). Kad novērošanas ilguma mediāna bija 28,3 mēneši, *IRC* noteiktā *PFS* liecināja, ka slimības progresēšanas vai nāves risks iepriekš neārstētiem HLL pacientiem Calquence+G grupā salīdzinājumā ar GClb grupu bija statistiski ticami par 90% mazāks. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti (ELEVATE-TN) pacientiem ar HLL saskaņā ar IRC novērtējumu

	Calquence kopā ar obinutuzumabu N=179	Calquence monoterapija N=179	Obinutuzumabs kopā ar hlorambucilu N=177
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*			
Notikumu skaits (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Nāves gadījumi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	NS (34,2; NS)	22,6 (20,2; 27,6)

	Calquence kopā ar obinutuzumabu N=179	Calquence monoterapija N=179	Obinutuzumabs kopā ar hlorambucilu N=177
RA [†] (95% TI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P vērtība	<0,0001	<0,0001	-
24 mēnešu aprēķins, % (95% TI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Kopējā dzīvildze^a			
Nāves gadījumi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Labākais kopējās atbildes reakcijas rādītājs* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% TI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P vērtība	<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)

TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts; CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); CRi=pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu asinsainas atjaunošanos; nPR=limfmezglu daļēja atbildes reakcija; PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*).

*Saskaņā ar IRC vērtējumu.

[†]Pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālā riska modeli.

^a OS mediāna abās grupās nav sasniegta.

PFS rezultāti, lietojot Calquence kopā ar obinutuzumabu vai bez tā, dažādās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar augsta riska iezīmēm, bija konsekventi. Augsta riska HLL populācijā (17p delēcija, 11q delēcija, TP53 mutācija vai IGHV bez mutācijas), Calquence PFS RA, lietojot to kombinācijā ar obinutuzumabu vai bez tā salīdzinājumā ar obinutuzumaba un hlorambucila kombināciju bija attiecīgi 0,08 [95% TI (0,04; 0,15)] un 0,13 [95% TI (0,08; 0,21)].

8. tabula. PFS apakšgrupu analīze (pētījums ELEVATE-TN)

	Calquence monoterapija			Calquence+G		
	N	Riska attiecība	95% TI	N	Riska attiecība	95% TI
Visas pētāmās personas	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P						
Jā	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nē	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 mutācija						
Jā	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nē	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)

Del 17P vai/un TP53 mutācija Jā Nē	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 mutācija Ar mutāciju Bez mutācijas	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 Jā Nē	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)
Komplekss kariotips Jā Nē	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)

Saskaņā ar ilgtermiņā iegūtajiem datiem CALQUENCE+G grupā novērošanas ilguma mediāna bija 58,2 mēneši, Calquence grupā – 58,1 un GClb grupā - 58,2 mēneši. PFS mediāna saskaņā ar pētnieka novērtējumu CALQUENCE+G un CALQUENCE monoterapijas grupā netika sasniegta, bet GClb grupā tā bija 27,8 mēneši. Laikā, kad bija iegūts visjaunākais datu nogrieznis, 72 pacienti (40,7 %), kas sākotnēji bija randomizēti iedalīti GClb grupā, bija pārgājuši uz CALQUENCE monoterapiju. Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta nevienā grupā, un kopā bija 76 nāves gadījumi: 18 (10,1 %) CALQUENCE+G grupā, 30 (16,8 %) CALQUENCE monoterapijas grupā un 28 (15,8 %) GClb grupā.

9. tabula. Pētījumā ELEVATE-TN HLL slimniekiem novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti saskaņā ar pētnieka novērtējumu

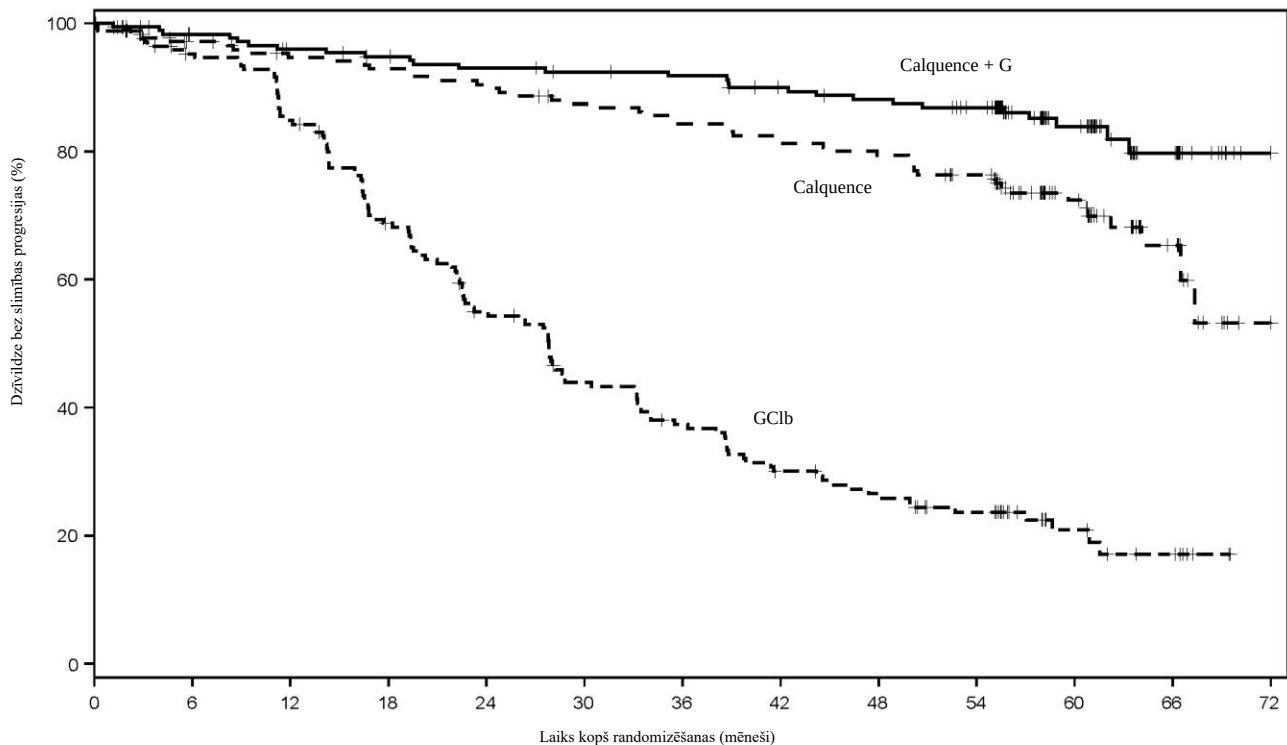
	CALQUENCE+ obinutuzumabs n = 179	Calquence monoterapija n = 179	Obinutuzumabs + hlorambucils n = 177
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Notikumu skaits (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Nāves gadījumi (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediāna (95 % TI), mēneši*	NS	NS (66,5, NS)	27,8 (22,6, 33,2)
RA [†] (95 % TI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Kopējā dzīvildze			
Nāves gadījumi (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; NS – nav sasniegts.

* 95 % ticamības intervāls aprēķināts pēc *Kaplan-Meier* metodes.

† Aprēķina pamatā ir Koksas proporcionālā riska modelis riska attiecības vērtēšanai 95 % TI, stratificējot pēc 17p delēcijas statusa (“ir” pret “nav”)

1. attēls. INV ģrtētās PFS *Kaplan-Meier* likne (ELEVATE-TN) pacientiem ar HLL (ITT populācija)



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

Pacienti ar HLL, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu

Calquence drošumu un efektivitāti recidivējošas vai refraktāras HLL gadījumā vērtēja randomizētā, daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā (ASCEND) 310 pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu bez BCL-2 inhibitoriem vai B šūnu receptoru inhibitoriem. Pacienti saņēma Calquence monoterapijā vai pēc pētnieka izvēles idelalisibu kopā ar rituksimabu vai bendamustīnu kopā ar rituksimabu. Pētījumā pacienti drīkstēja saņemt antitrombotiskus līdzekļus. Pacientus, kuriem bija nepieciešama antikoagulācija ar varfarīnu vai līdzvērtīgiem K vitamīna antagonistiem, izslēdza no pētījuma.

Pacientus attiecībā 1:1 randomizēja ārstēšanai ar:

- Calquence 100 mg divreiz dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei vai
- pēc pētnieka izvēles
 - 150 mg idelalisiba divreiz dienā kombinācijā ar rituksimabu 375 mg/m² i.v. pirmā cikla 1. dienā, pēc tam četras devas pa 500 mg/m² i.v. ik pēc divām nedēļām, un pēc tam trīs devas ik pēc četrām nedēļām, kopā astoņas infūzijas;
 - 70 mg/m² bendamustīna (katra 28 dienu cikla 1. un 2. dienā) kombinācijā ar rituksimabu (375 mg/m²/500 mg/m²) katrā 28 dienu cikla 1. dienā līdz 6 cikliem ilgi.

Pacientus stratificēja atbilstoši 17p delēcijas mutācijas statusam (ir vai nav), ECOG funkcionālajam stāvoklim (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2) un iepriekš veikto terapijas kursu skaita (1-3 salīdzinājumā ar ≥ 4). Pēc apstiprinātas slimības progresēšanas 35 pacientiem, kuri pēc pētnieka izvēles bija randomizēti ārstēšanai ar idelalisibu kopā ar rituksimabu vai ar bendamustīnu kopā ar rituksimabu, terapija tika nomainīta uz Calquence. 10. tabulā ir apkopoti sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturojums pētījuma populācijā.

10. tabula. Sākotnējais pacientu raksturojums (ASCEND) pacientiem ar HLL

Rādītājs	Calquence monoterapija N=155	Pēc pētnieka izvēles idelalisibs + rituksimabs vai bendamustīns + rituksimabs N=155
Vecums, gadi, mediāna (diapazons)	68 (32-89)	67 (34-90)
Vīrieši, %	69,7	64,5
Baltās rases pārstāvji, %	93,5	91,0
ECOG funkcionālais stāvoklis; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Laika kopš diagnozes noteikšanas mediāna (mēneši)	85,3	79,0
Masīva slimība un limfmezglu izmērs ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Iepriekš veikto HLL terapijas kursu skaita mediāna (diapazons)	1 (1-8)	2 (1-10)
Iepriekš veikto HLL terapijas kursu skaits; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citoģenētika/FISH kategorija; %		
17p delēcija	18,1	13,5
11q delēcija	25,2	28,4
TP53 mutācija	25,2	21,9
IGHV bez mutācijas	76,1	80,6
Komplekss kariotips (≥ 3 patoloģijas)	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

Primārais mērķa kritērijs bija *PFS IRC* vērtējumā saskaņā ar *IWCLL* 2008. gada kritērijiem, iekļaujot skaidrojumu par terapijas izraisītu limfocitozi (*Cheson* 2012). Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 16,1 mēnesis, *PFS* liecināja par statistiski nozīmīgu 69% nāves vai slimības progresēšanas riska samazināšanos pacientiem Calquence grupā. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 11. tabulā. *PFS Kaplan-Meier* līkne ir redzama 2. attēlā.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti saskaņā ar IRC novērtējumu (ASCEND) pacientiem ar HLL

	Calquence monoterapija N=155	Pēc pētnieka izvēles idelalisibs + rituksimabs vai bendamustīns + rituksimabs N=155
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Notikumu skaits (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Nāves gadījumi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	16,5 (14,0; 17,1)
RA [†] (95% TI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P vērtība	<0,0001	
15 mēnešu aprēķins, % (95% TI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Kopējā dzīvildze^a		
Nāves gadījumi (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Labākais kopējās atbildes reakcijas rādītājs* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% TI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P vērtība	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Atbildes reakcijas ilgums (DoR)		
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	13,6 (11,9, NS)

TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts; CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); CRi=pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu asinsaines atjaunošanos; nPR=limfmezglu daļēja atbildes reakcija (*nodular partial response*); PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*); PD=progresējoša slimība (*progressive disease*).

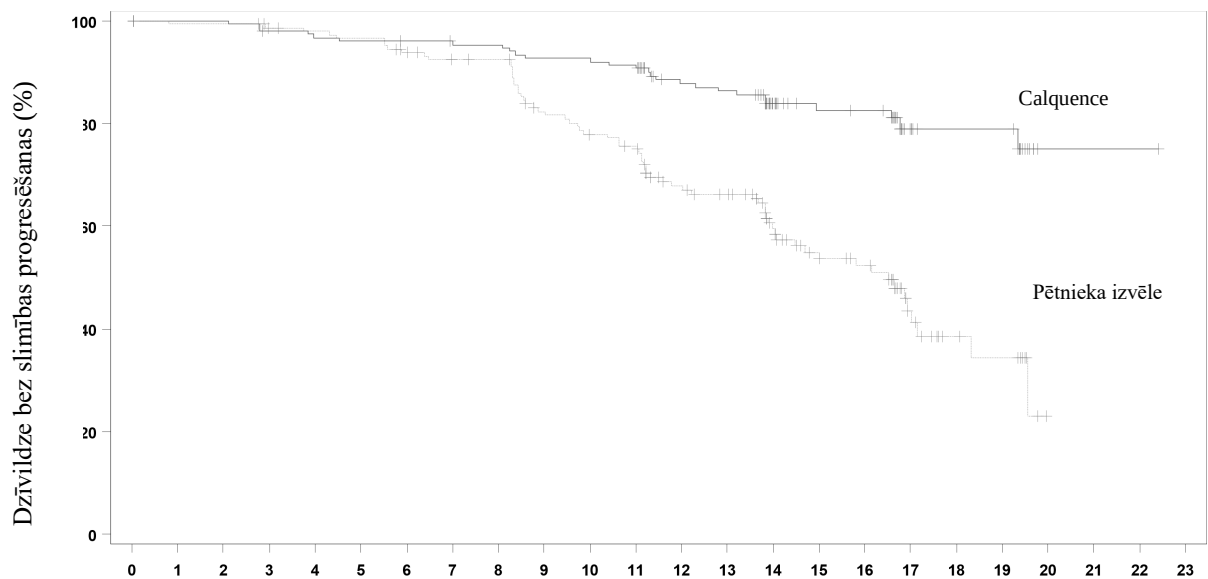
*Atbilstoši IRC vērtējumam.

^a OS mediāna abās grupās nav sasniegta, OS p<0,6089.

**CRi un nPR vērtība ir 0.

[†]Pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālā riska modeli.

2. attēls. IRC vērtētās PFS Kaplan-Meier līkne (ASCEND) pacientiem ar HLL (ITT populācija)



Laiks kopš randomizācijas (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits																								
Mēneši	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
Pētnieka izvēle	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

PFS rezultāti, lietojot Calquence, bija konsekventi visās apakšgrupās, ieskaitot ar augsta riska iezīmēm. Augsta riska HLL populācijā (17p delēcija, 11q delēcija, TP53 ar mutāciju un IGHV bez mutācijas), PFS HR bija 0,25 [95% TI (0,16; 0,38)].

12. tabula. PFS analīze apakšgrupās saskaņā ar IRC vērtējumu (pētījums ASCEND)

	Calquence monoterapija		
	N	Riska attiecība	95% TI
Visas pētāmās personas	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17P			
Jā	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nē	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 mutācija			
Jā	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nē	113	0,33	(0,20; 0,57)
Del 17P vai TP53 mutācija			
Jā	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nē	108	0,36	(0,21; 0,61)
IGHV mutācija ar mutāciju bez mutācijas			
Jā	33	0,32	(0,11; 0,94)
Nē	118	0,32	(0,19; 0,52)
Del 11q			
Jā	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nē	116	0,31	(0,19; 0,53)

	Calquence monoterapija		
	N	Riska attiecība	95% TI
Komplekss kariotips			
Jā	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nē	97	0,23	(0,12; 0,44)

Galīgajā analizē, kurā novērošanas mediāna bija 46,5 mēneši Calquene grupā un 43,5 mēneši IR/BR grupā, pacientiem Calquence grupā saskaņā ar pētnieka vērtējumu novēroja slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 72%. Calquence grupā pētnieka vērtētā PFS mediāna netika sasniegta, bet IR/BR grupā tā bija 16,8 mēneši. Efektivitātes rezultāti saskaņā ar pētnieka vērtējumu (INV) ir parādīti 13. tabulā. INV vērtētās PFS Kaplan-Meier līkne ir parādīta 3. attēlā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti galīgajā analizē saskaņā ar INV vērtējumu (ASCEND) pacientiem ar HLL

	Calquence monoterapija N=155	Pēc pētnieka izvēles idelalisibs + rituksimabs vai bendamustīns + rituksimabs N=155
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*		
Gadījumu skaits (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Nāves gadījumi (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	16,8 (14,1; 22,5)
RA [†] (95% TI)	0,28 (0,20; 0,33)	
Kopējā dzīvildze ^a		
Nāves gadījumi (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0.69 (0.46. 1.04)	—

TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts; PD=progresējoša slimība.

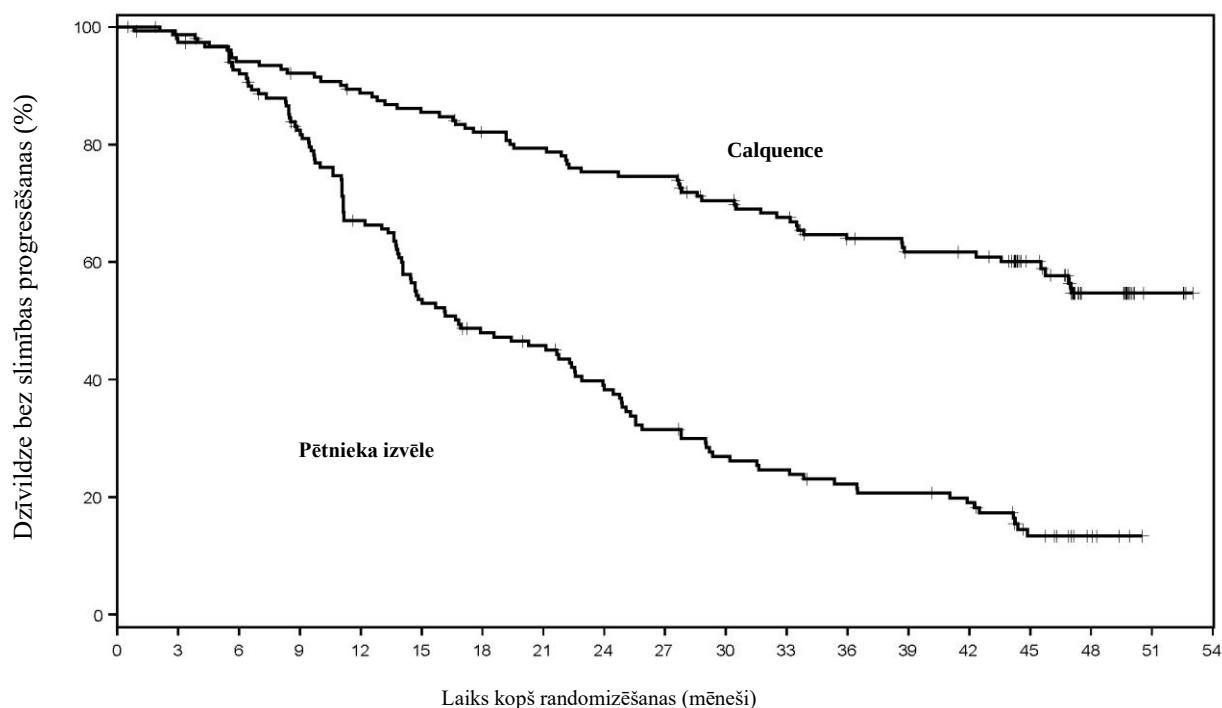
*Saskaņā ar INV novērtējumu.

^a OS mediāna netika sasniegta ne vienā, ne otrā grupā, OS p=0,0783.

[†]Pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālā riska modeli.

PFS rezultāti, lietojot Calquence, dažādās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar augsta riska iezīmēm, bija konsekventi. Augsta riska HLL populācijā (17p delēcija, 11q delēcija, TP53 mutācija un IGHV bez mutācijas), PFS RA bija 0,25 [95% TI (0,16, 0,38)].

3. attēls. Galīgajā analizē (ASCEND) INV vērtētās PFS Kaplan-Meier līkne pacientiem ar HLL



Mēnesis	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
Pētnieku izvēle	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Galīgajā analizē pētnieka novērtētās PFS rezultāti, lietojot Calquence, bija konsekventi dažādās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar augsta riska iezīmēm, un atbilda primārajai analīzei.

Pacienti ar iepriekš neārstētu MŠL

Calquence drošums un efektivitāte pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā ECHO. ECHO piedalījās 598 iepriekš neārstēti pacienti ar apstiprinātu MŠL diagnozi vecumā no 65 gadiem.

Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti šādās 2 terapijas grupās:

- Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (Calquence + BR) - Calquence 100 mg deva, sākot no 1. cikla 1. dienas, tika nepārtraukti lietota divas reizes dienā. Bendamustīna 90 mg/m² deva 30 minūšu laikā tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. un 2. dienā sešus ciklus; un rituksimaba 375 mg/m² deva tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. dienā sešus ciklus. Calquence + BR tika lietots ne ilgāk par 6 terapijas cikliem (indukcijas terapija);
- placebo kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (placebo + BR) - placebo tika nepārtraukti lietots divas reizes dienā, sākot no 1. cikla 1. dienas. Bendamustīna 90 mg/m² deva 30 minūšu laikā tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. un 2. dienā sešus ciklus; un rituksimaba 375 mg/m² deva tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. dienā sešus ciklus. Placebo + BR tika lietots ne ilgāk par 6 terapijas cikliem (indukcijas terapija).

Calquence vai placebo nepārtraukti tika lietots līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte. Pēc indukcijas terapijas beigām pacienti, kuriem tika sasniegta atbildes reakcija (PR vai CR), rituksimaba 375 mg/m² balstdevu saņēma katra otrā cikla 1. dienā līdz 30. ciklam, un kopējais rituksimaba papildu devu skaits nepārsniedza 12. Pacienti, kuri randomizēti bija nonākuši placebo + BR grupā un

kuriem bija apstiprināta slimības progresēšana, varēja mainīt grupu un sākt lietot Calquence 100 mg devu divas reizes dienā monoterapijā līdz brīdim, kad slimība progresēja otro reizi vai radās nepieņemama toksicitāte.

Pacientu randomizētais iedalījums grupās bija stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika vai Rietumeiropa, vai cits) un vērtējuma vienkāršotajā MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*; Mantijas šūnu limfomas starptautiskais prognostiskais indekss) skalā (0-3 vai 4-5, vai 6-11).

Vecuma mediāna bija 71 gads (65-86), 70,7% dalībnieku bija vīrieši, 78,3% bija baltādaini, 93,1% dalībnieku vērtējums ECOG funkcionālā skalā bija 0-1. 33,1% pacientu bija zems (0-3), 42,8% pacientu - vidējs (4-5), bet 24,1% pacientu - augsts (6-11) vērtējums vienkāršotajā MIPI skalā. Pavisam 37,7% pacientu audzēja apjoms bija ≥ 5 cm, bet 86% pacientu - slimības IV stadija atbilstoši *Ann Arbor* klasifikācijai. MŠL agresīvie varianti - blastoīdā un pleomorfā forma - tika konstatēti attiecīgi 7,7% un 5,5% dalībnieku. Ki-67 indekss $\geq 30\%$ bija pavisam 47,8% pacientu. Demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās bija līdzīgs.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) atbilstoši Neatkarīgas uzraudzības komitejas (*Independent Review Committee*; IRC) vērtējumam saskaņā ar Lugano 2014. gada nehodžkina limfomas (NHL) klasifikāciju pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL. IRC vērtēja arī kopējo atbildes reakcijas īpatsvaru (*overall response rate*; ORR).

IRC veica PFS novērtējumu pēc novērošanas ar ilguma mediānu 49,8 mēneši.

Veicot vēl 6 mēnešus ilgu novērošanu pēc primārās PFS analīzes ar kopējā novērošanas ilguma mediānu 63,0 mēneši, kopējās dzīvildzes mediāna nebija sasniegta nevienā no terapijas grupām. Pētījumā bija pavisam 218 nāves gadījumi - 105 gadījumi (35,1%) Calquence + BR grupā un 113 gadījumi (37,8%) placebo + BR grupā. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 14. tabulā. PFS *Kaplan-Meier* līknes ir redzamas 4. attēlā.

14. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL pētījumā ECHO

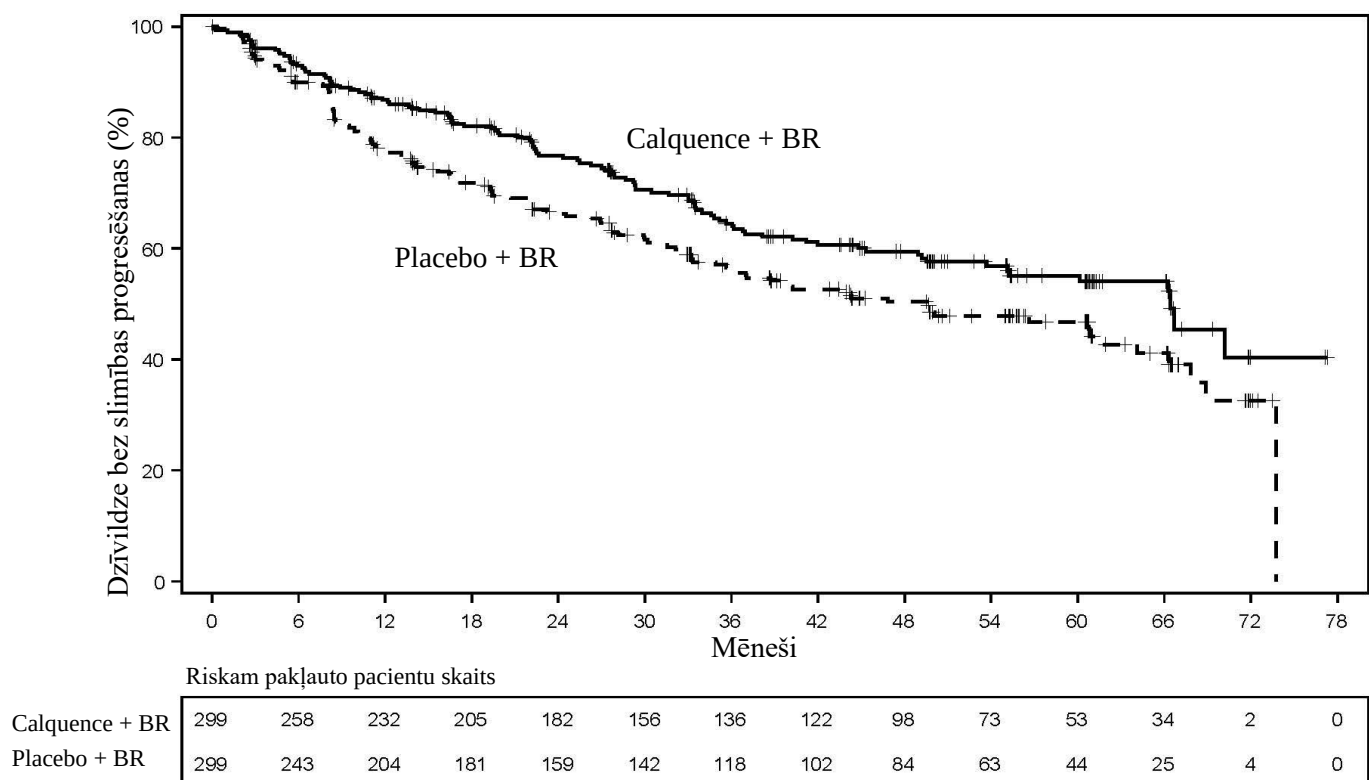
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS atbilstoši IRC vērtējumam		
Mediāna (95% TI)	66,4 (55,1; NN)	49,6 (36,0; 64,1)
RA (95% TI) (stratificēti)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p vērtība‡	0,0160	
ORR atbilstoši IRC vērtējumam		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% TI	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p vērtība	0,2196	-

TI = Ticamības koeficients, CR = pilnīga reakcija, PR = daļēja reakcija, NE = nav novērtējams

*Stratifikācija atbilstoši stratifikācijas faktoriem randomizācijas laikā: ģeogrāfiskais reģions (Ziemeļamerika, Rietumeiropa, cits) un vērtējums vienkāršotajā MIPI skalā (zems risks (no 0 līdz 3), vidējs risks (no 4 līdz 5), augsts risks (no 6 līdz 11)) saskaņā ar datiem, kas apkopoti, izmantojot IXRS. Aprēķins balstīts uz stratificētu Koksas (*Cox*) proporcionālo risku modeli risku attiecībai (95% TI).

†Aprēķināts, izmantojot stratificētu log-rangu testu p vērtībai.

4. attēls. PFS Kaplan-Meier līkne atbilstoši IRC vērtējumam pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL (pētījums ECHO)



Pacienti ar MCL, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapiju

Calquence drošums un efektivitāte MCL tika novērtēta atklātā, daudzcentru, vienas grupas 2. fāzes pētījumā (ACE-LY-004), kurā piedalījās 124 iepriekš ārstēti pacienti. Visi pacienti saņēma Calquence 100 mg iekšķīgi divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuri iepriekš bija ārstēti ar BTK vai BCL-2 inhibitoriem. Primārais mērķa kritērijs bija pētnieka novērtētais kopējais atbildes reakcijas līmenis (ORR) atbilstoši Lugāno ne-Hodžkina limfomas (NHL) klasifikācijai. Atbildes reakcijas ilgums (DoR) bija papildu iznākuma rādītājs. Efektivitātes rezultāti galīgajā (54 mēnešu) analizē ir parādīti 15. tabulā.

Galīgajā analizē vidējais vecums bija 68 (diapazons no 42 līdz 90) gadi, 79,8% bija vīrieši un 74,2% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnēji 92,8% pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Vidējais laiks kopš diagnozes noteikšanas bija 46,3 mēneši, un vidējais iepriekšējo ārstēšanu skaits bija 2 (diapazons no 1 līdz 5), tostarp 17,7% ar iepriekšēju cilmes šūnu transplantāciju. Visizplatītākie iepriekšējie režīmi bija uz CHOP balstīti (51,6%) un ARA-C (33,9%). Sākotnēji 37,1% pacientu bija vismaz viens audzējs ar garāko diametru ≥ 5 cm, 72,6% audzējs bija infitrējies ārpus limfmezgliem, tostarp 50,8% ar kaulu smadzeņu iesaistīšanos. Vienkāršotais MIPI rādītājs (kas ietver vecumu, ECOG rādītāju un sākotnējo laktātdehidrogenāzes un balto šūnu skaitu) bija vidējs 43,5% un augsts 16,9% pacientu.

15. tabula. ORR and DoR in (ACE-LY-004) pacientiem ar MCL 54 mēnešu galīgajā analīzē

	Pētnieka novērtējums 54 mēnešu analīzē N=124 n (%) (95% CI*)
Kopējā atbildes reakcija (ORR)	
Kopējā atbildes reakcija	101 (81.5%) (73.5, 87.9)
Pilna atbildes reakcija	59 (47.6%) (38.5, 56.7)
Daļēja atbildes reakcija	42 (33.9%) (25.6, 42.9)
Nevar tikt novērtēts [†]	3 (2.4%) (0.5, 6.9)
Atbildes reakcijas ilgums (DoR)	
Mediāna (mēneši)	28.6 (17.5, 39.1)
TI=Ticamības intervāls *95% precīzs binominālais ticamības intervāls. [†]Ietver personas, kurām nav veikts atbilstošs slimības novērtējums pēc sākotnējā stāvokļa.	

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Calquence visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B limfocītu jaunveidojumu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta ACP-5862 farmakokinētiku (FK) pētīja veselām pētāmajām personām un pacientiem ar B šūnu ļaundabīgām slimībām. Akalabrutinibam piemīt proporcionalitāte devai un gan akalabrutinibam, gan ACP-5862 ir gandrīz lineāra FK devu diapazonā no 75 mg līdz 250 mg. Populācijas FK modelēšana liecina, ka akalabrutiniba un ACP-5862 farmakokinētika pacientiem ar dažādiem B šūnu ļaundabīgiem audzējiem ir līdzīga. Lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā HLL), ģeometriskais vidējais līdzsvara koncentrācijas laukums zem plazmas koncentrācijas un laika attiecības līknes (AUC_{24h}) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) katru dienu akalabrutinibam bija attiecīgi 1679 ng•h/ml un 438 ng/ml, bet ACP-5862 – attiecīgi 4166 ng•h/ml un 446 ng/ml.

Uzsūkšanās

Laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija 0,5-1,5 stundas akalabrutinibam un 1,0 stunda ACP-5862. Calquence absolūtā biopieejamība bija 25%.

Uztura ietekme uz akalabrutinibu

Veselām pētāmajām personām vienreizējas akalabrutiniba 75 mg devas lietošana kopā ar treknu, kalorijām bagātu maltīti (aptuveni 918 kalorijas, 59 gramī ogļhidrātu, 59 gramī tauku un 39 gramī olbaltumvielu), neietekmēja vidējo AUC salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Rezultātā C_{max} pazeminājās par 69%, un T_{max} pagarinājās par 1-2 stundām.

Izkliede

Atgriezeniski ar cilvēka plazmas proteīniem saistījās 99,4% akalabrutiniba un 98,8% ACP-5862. *In vitro* vidējā attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā bija 0,8 akalabrutinibam un 0,7 ACP-5862. Akalabrutiniba vidējais līdzsvara koncentrācijas izkliedes tilpums (V_{ss}) bija aptuveni 34 l.

Biotransformācija/metabolisms

In vitro akalabrutinibu galvenokārt metabolizē CYP3A enzīmi un mazākā mērā notiek konjugācija ar glutatīonu un amīda hidrolīze. ACP-5862 tika identificēts kā nozīmīgs metabolīts plazmā, kura metabolisms tālāk notika galvenokārt CYP3A mediētas oksidācijas veidā, un ģeometriskā vidējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 2-3 reizes lielāka nekā akalabrutiniba iedarbība. Vērtējot BTK inhibīciju, ACP-5862 ir par aptuveni 50% vājāks nekā akalabrutinibs.

In vitro pētījumi liecina, ka akalabrutinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 vai UGT2B7, un maz ticams, ka tas ietekmēs šo CYP enzīmu substrātu klīrensu.

In vitro pētījumi liecina, ka ACP-5862 klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 vai UGT2B7, un maz ticams, ka tas ietekmēs šo CYP enzīmu substrātu klīrensu.

Mijiedarbība ar transportproteīniem

In vitro pētījumi liecina, ka akalabrutinibs un ACP-5862 ir P-gp un BCRP substrāti. Tomēr ir maz ticams, ka lietošana vienlaicīgi ar BCRP inhibitoriem izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību. Lietojot vienlaicīgi ar OATP1B1/1B3 inhibitoru (600 mg rifampīna, viena deva), akalabrutiniba C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 1,2 un 1,4 reizes ($N=24$, veselas pētāmās personas), kas nav klīniski nozīmīgi.

Akalabrutinibs un ACP-5862 klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 un MATE2-K. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā akalabrutinibs var inhibēt zarnu BCRP, bet ACP-5862 var inhibēt MATE1 (skatīt 4.5. apakšpunktu). Klīniski nozīmīgā koncentrācijā akalabrutinibs neinhibē MATE1, bet ACP-5862 neinhibē BCRP.

Eliminācija

Pēc vienas perorālas akalabrutiniba 100 mg devas lietošanas akalabrutiniba terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 1-2 stundas. Aktīvā metabolīta ACP-5862 $t_{1/2}$ bija aptuveni 7 stundas.

Pacienti ar B šūnu ļaundabīgām slimībām akalabrutiniba vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 134 l/h un ACP-5862 – 22 l/h.

Pēc vienas radioaktīvi iezīmētas [^{14}C]-akalabrutiniba 100 mg devas lietošanas veselām pētāmām personām 84% devas atklāja fēcēs un 12% devas atklāja urīnā, mazāk nekā 2% devas izdalījās neizmainīta akalabrutiniba veidā.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums (> 18 gadu), dzimums, rase (baltā rase, afroamerikāņi) un ķermeņa masas klīniski nozīmīgi neietekmēja akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta ACP-5862 FK.

Pediatriskā populācija

Calquence farmakokinētikas pētījumi pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Akalabrutinibs minimāli tiek izvadīts caur nierēm. Farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, 408 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 60 līdz 89 ml/min/1,73 m² aprēķinot pēc MDRD), 109 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 30 līdz 59 ml/min/1,73 m²) salīdzinājumā ar 192 pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ 90 ml/min/1,73 m² vai lielāks) nenovēroja klīniski nozīmīgas FK atšķirības.

Akalabrutiniba farmakokinētika nav raksturota pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFA mazāks par 29 ml/min/1,73 m²) vai nieru darbības traucējumiem, kuriem nepieciešama dialīze. Pacientus, kuriem kreatinīna līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza iestādē pieņemto NAR, neiekļāva klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Akalabrutinibs tiek metabolizēts aknās. Specifiskos aknu darbības traucējumu pētījumos salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām aknu darbība ir normāla (n=6), akalabrutiniba iedarbība (AUC) pētāmām personām ar viegliem (n=6) (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (n=6) (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (n=8) (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 1,9, 1,5 un 5,3 reizes lielāka. Tomēr pētāmām personām grupā ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija būtiski izmainīti marķieri, kas raksturo zāļu eliminācijas kapacitāti, tādēļ vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme šajā pētījumā, iespējams, nebija pietiekami novērtēta. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pētāmām personām ar viegliem (n=79) vai vidēji smagiem (n=6) aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis 1,5-3 reizes virs NAR un jebkāda ASAT vērtība) nenovēroja klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību (n=613) (kopējais bilirubīns un ASAT zem NAR) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

Akalabrutiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitāte/mutagenitāte/fototoksicitāte

Akalabrutinibs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas testā, *in vitro* hromosomu aberāciju testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā.

Pamatojoties uz fototoksicitātes testiem, izmantojot 3T3 šūnu līniju *in vitro*, tiek uzskatīts, ka akalabrutinibam ir zems fototoksicitātes risks cilvēkiem.

Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām, lietojot visu līmeņu devas, novēroja mikroskopiskas minimālas vai vieglas izmaiņas aizkuņģa dziedzerī (asiņošana/pigments/iekaisums/fibroze salīnās). Līdz 6 mēnešiem ilgos pētījumos ar žurkām, lietojot 30 mg/kg dienā – devu, kuru lietojot nenovēro nevēlamu ietekmi (NOAEL; *No Observed Adverse Effect level*) – novēroja nelielas vai vidēji smagas atrades nierēs bez nevēlamas ietekmes (tubulāru bazofīliju, tubulāru reģenerāciju un iekaisumu). Vidējā iedarbība (AUC), lietojot NOAEL, žurku tēviņiem un mātītēm ir attiecīgi 0,6x un 1x lielāka nekā klīniskā iedarbība, lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz

dienā. Zemākais devu līmenis, kuru lietojot novēro nelabvēlīgu ietekmi (*LOAEL; Adverse Observed Effect Level*) – atgriezenisku ietekmi uz nierēm (vidēji smaga kanāliņu deģenerācija) un aknām (atsevišķu hepatocītu nekroze), ilgstošas lietošanas pētījumā ar žurkām bija 100 mg/kg dienā, un iedarbības robeža bija 4,2 reizes lielāka, nekā klīniskā iedarbība, lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā. Devīņus mēnešus ilgos pētījumos ar suņiem *NOEL* bija 10 mg/kg dienā, kas atbilst 3 reizes lielākai iedarbībai nekā klīniskā AUC, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Suņiem, lietojot 30 mg/kg dienā (9 reizes lielāka iedarbība nekā klīniskā AUC), novēroja minimālu nieru kanāliņu deģenerāciju, nelielu liesas masas samazināšanos un īslaicīgu minimālu vai nelielu eritrocītu masas samazināšanos un ALAT un SF līmeņa paaugstināšanos. Toksisku ietekmi uz sirdi žurkām (miokarda asiņošana, iekaisums, nekroze) un suņiem (perivaskulārs/vaskulārs iekaisums) novēroja tikai dzīvniekiem, kuri nomira klīniskajos pētījumos, lietojot devas, kas pārsniedz maksimālo panesamo devu (*MTD; maximum tolerated dose*). Iedarbība žurkām un suņiem ar kardiālām izmaiņām bija attiecīgi vismaz 6,8 un 25 reizes lielāka par klīnisko AUC. Sirds izmaiņu atgriezeniskumu nav iespējams novērtēt, jo šīs izmaiņas novēroja tikai tad, ja devas pārsniedza *MTD*.

Reproduktīvā toksikoloģija

Žurku tēviņiem vai mātītēm ietekmi uz fertilitāti nenovēroja, ja iedarbība attiecīgi 10 vai 9 reizes pārsniedza klīnisko AUC, lietojot ieteicamo devu.

Ja iedarbība aptuveni 9 reizes pārsniedza AUC pacientiem, lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā, grūsnām žurkām nenovēroja ietekmi uz embriofetālo attīstību un izdzīvošanu. Divos reprodukcijas pētījumos ar žurkām novēroja distociju (grūtu/ilgstošu atnešanos), ja iedarbība bija > 2,3 reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība, lietojot 100 mg divreiz dienā. Žurku augļu plazmā apstiprināja akalabrutinību un tā aktīvā metabolīta klātbūtni. Akalabrutinībs un tā aktīvais metabolīts bija laktējošu žurku pienā.

Embriofetālā pētījumā ar grūsnām trušu mātītēm novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos, ja iedarbība bija mātītei toksiska, kas 2,4 reizes pārsniedz cilvēka AUC, lietojot ieteicamo devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Daļēji preželatinizēta kukurūzas ciete
Magnija stearāts (E470b)
Nātrija cietes glikolāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīns (E132)

Apdrukas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Amonija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 vai 8 cietās kapsulas alumīnija/alumīnija blisteros ar saules/mēness simboliem, 56 vai 60 kapsulas kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 5. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Calquence 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg akalabrutiniba (akalabrutiniba maleāta veidā, *acalabrutinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Oranža, 7,5 x 13 mm, ovāla, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu “ACA 100” vienā pusē un gluda otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Calquence monoterapijā vai kombinācijā ar obinutuzumabu ir indicēts pieaugušo pacientu ārstēšanai ar iepriekš neārstētu hronisku limfoleikozi (HLL).

Calquence monoterapijā ir indicēts pieaugušo pacientu ārstēšanai ar hronisku limfoleikozi (HLL), kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju.

Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (BR) ir indicēts iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas (MŠL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT).

Calquence monoterapijā ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošu vai refraktāru mantijšūnu limfomu (MCL), kas iepriekš nav ārstēti ar Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitoru.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar šīm zālēm jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Calquence ieteicamā deva monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm ir 100 mg akalabrutiniba divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 200 mg).

Devu lietošanas starplaiks ir aptuveni 12 stundas.

Calquence lietošana ir jāturpina līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Informāciju par zāļu devām kombinētajās terapijas shēmās skatīt katru zāļu aprakstā (sīkāku informāciju par kombinētajām shēmām skatīt 5.1. apakšpunktā).

Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu

Calquence jālieto no 1. cikla 1. dienas (katra cikla ilgums ir 28 dienas) līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte. Bendamustīna 90 mg/m² deva jālieto katra cikla 1. un 2. dienā pavisam 6 ciklus. Rituksimaba 375 mg/m² deva jālieto katra cikla 1. dienā pavisam 6 ciklus. Pacientiem, kuriem pēc pirmajiem 6 cikliem rodas atbildes reakcija (daļēja atbildes reakcija *partial response*; PR] vai pilnīga atbildes reakcija [CR]), balstterapiju ar rituksimaba 375 mg/m² devu var saņemt katrā otrā cikla 1. dienā, bet ne vairāk par 12 papildu devām, sākot no 8. cikla un līdz 30. ciklam.

Devas pielāgošana

Nevēlamās blakusparādības

Ieteikumi par Calquence devas pielāgošanu ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā pacientiem, kuri Calquence lieto monoterapijā vai Calquence kombinācijā ar obinutuzumabu, ir sniegti 1. tabulā.

Ieteikumi par devas pielāgošanu ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā pacientiem, kuri Calquence lieto kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, ir sniegti 2. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību gadījumā*

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamās blakusparādības rašanās	Devas pielāgošana (sākuma deva = 100 mg aptuveni ik pēc 12 stundām)
3. pakāpes trombocitopēnija ar asiņošanu, 4. pakāpes trombocitopēnija vai 4. pakāpes neitropēnija ilgāk par 7 dienām 3. pakāpes vai smagāka nehematoloģiska toksicitāte	Pirmā un otrā reize	Pārtraukt Calquence lietošanu. Tiklīdz toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu var atsākt, lietojot 100 mg aptuveni ik pēc 12 stundām.
	Trešā reize	Pārtraukt Calquence lietošanu. Tiklīdz toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu var atsākt, lietojot 100 mg retāk – vienu reizi dienā
	Ceturrtā reize	Pilnīgi izbeigt Calquence lietošanu

*Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 4.03.

2. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā pacientiem, kuri Calquence lieto kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu*

Nevēlamā blakusparādība	Bendamustīna devas pielāgošana[†]	Calquence devas pielāgošana
Neitropēnija	Ja ir radusies 3. vai 4. pakāpes neitropēnija [‡] , bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Ja 4. pakāpes neitropēnija ilgst vairāk par 7 dienām, Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietojot retāk pa 100 mg vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶] Sākoties blakusparādības 4. epizodei, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.
Trombocitopēnija	Ja ir radusies 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija, bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Ja ir radusies 3. pakāpes trombocitopēnija ar nozīmīgu asiņošanu vai 4. pakāpes trombocitopēnija, Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietojot retāk pa 100 mg vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶] Ja sākas trombocitopēnijas ar nozīmīgu asiņošanu 3. epizode, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam. Sākoties blakusparādības 4. epizodei, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.
Cita veida hematoloģiska 4. pakāpes [§] vai nekontrolējama 3. pakāpes toksicitāte	Bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu. Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietojot retāk pa 100 mg vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un 3. epizodes). [¶] Ja sākas blakusparādības 4. epizode, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.
3. vai augstākas pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Bendamustīna lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, bendamustīna lietošanu drīkst atsākt ar 70 mg/m ² devu.	Calquence lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitāte ir samazinājusies līdz 2. pakāpei vai sākotnējam līmenim, Calquence lietošanu drīkst atsākt ar sākotnējo devu (pēc blakusparādības 1. epizodes) vai lietojot retāk pa 100 mg vienu reizi dienā (pēc blakusparādības 2. un

Nevēlamā blakusparādība	Bendamustīna devas pielāgošana [†]	Calquence devas pielāgošana
	Bendamustīna lietošana ir jāpārtrauc pavisam, ja deva ir jāsamazina vēlreiz.	3. epizodes). [¶] Ja sākas blakusparādības 3. epizode, Calquence lietošana ir jāpārtrauc pavisam.

*Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE), versija 4.03.

[†]Ja rodas toksicitāte, kas nav norādīta šajā tabulā, skatīt bendamustīna vietējo zāļu informāciju.

[‡]Pirms bendamustīna devas pielāgošanas jāapsver mēloīdo augšanas faktoru lietošana.

[§]Lietojot bendamustīnu un rituksimabu, 4. pakāpes limfopēnija ir sagaidāms galaiznākums. Devas pielāgošana limfopēnijas dēļ jāapsver tikai tad, ja pētnieki to uzskata par klīniski nozīmīgu, piemēram, gadījumos, kad tā saistīta ar atkārtotām infekcijām.

[¶]Ja samazinātu devu pacients panes ≥ 4 nedēļas, pēc ārsta ieskata devu var atkal palielināt.

Papildu informāciju par toksisko reakciju kontroli skatīt katra ar Calquence kombinācijā lietotā līdzekļa zāļu aprakstā.

Mijiedarbība

Ieteikumi par Calquence lietošanu kopā ar CYP3A inhibitoriem vai induktoriem ir sniegti 3. tabulā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

3. tabula. Lietošana kopā ar CYP3A inhibitoriem vai induktoriem

	Vienlaicīgi lietotās zāles	Ieteikumi par Calquence lietošanu
CYP3A inhibitori	Spēcīgs CYP3A inhibitors	Izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja šie inhibitori tiks lietoti īslaicīgi (piemēram, pretinfekcijas līdzekļi līdz septiņām dienām ilgi), pārtraukt Calquence lietošanu
	Vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors	Deva nav jāpielāgo. Lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, stingri kontrolēt pacientus, vai viņiem nerodas nevēlamas blakusparādības
	Vājš CYP3A inhibitors	Deva nav jāpielāgo
CYP3A4 induktori	Spēcīgs CYP3A induktors	Izvairīties no vienlaicīgas lietošanas

Akalabrutiniba tabletes var lietot vienlaikus ar kuņģa skābi reducējošiem līdzekļiem (protonu sūkņa inhibitoriem, H2 receptoru antagonistiem, antacīdiem līdzekļiem), atšķirībā no akalabrutiniba kapsulām, kurām ir traucēta uzsūkšana, ja tās lieto kopā ar skābi reducējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja pacients izlaidis Calquence devas lietošanu par vairāk nekā 3 stundām, viņam jānorāda lietot nākamo devu ierastajā plānotajā laikā. Lai aizvietotu izlaisto devu, divkārtu Calquence devu nedrīkst lietot.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Specifiski klīniskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika ārstēti Calquence klīniskajos pētījumos. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss lielāks par 30 ml/min) deva nav jāpielāgo. Jāuztur hidratācija un periodiski jākontrolē kreatinīna līmenis serumā. Calquence jānozīmē pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) tikai tad, ja ieguvums pārsniedz risku, un šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai kopējā bilirubīna līmenis 1,5-3 reizes virs normas augšējās robežas [NAR] un jebkāds ASAT līmenis) devas pielāgošana nav ieteicama. Taču stingri jāuzrauga, vai pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nerodas toksicitātes pazīmes. Calquence nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai kopējais bilirubīns >3 reizes virs NAR un jebkāds ASAT līmenis) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smaga sirds slimība

Pacientus, kuriem bija smaga kardiovaskulāra slimība, izslēdza no Calquence klīniskajiem pētījumiem.

Pediatriskā populācija

Calquence drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Calquence ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu, neatkarīgi no uztura (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tabletes nedrīkst sakost, saberzt, izšķīdināt vai dalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana

Pacientiem ar ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām, kurus ārstēja ar Calquence monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm, radās nozīmīgi hemorāģiski traucējumi, tai skaitā asiņošana centrālajā nervu

sistēmā un kuņģa-zarnu traktā. Šie traucējumi radās gan pacientiem ar trombocitopēniju, gan pacientiem bez trombocitopēnijas. Kopumā asiņošanas gadījumi, tai skaitā asinsizplūdumi un petehijas bija vieglāki notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar asiņošanu saistīto traucējumu mehānisms nav skaidri zināms.

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus, var būt paaugstināts asiņošanas risks. Antitrombotiskie līdzekļi jālieto piesardzīgi un, ja medicīniski nepieciešama to vienlaicīga lietošana, jāapsver asiņošanas pazīmju papildu kontrole. Varfarīnu vai citus K vitamīna antagonistus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Calquence.

Jāapsver ieguvums un risks, ko rada Calquence lietošanas pārtraukšana vismaz 3 dienas pirms un pēc operācijas.

Infekcijas

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar Calquence monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm, radās nopietnas infekcijas (bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu), tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu. Šīs infekcijas radās galvenokārt bez neitropēnijas, un neitropēniska infekcija tika novērota 10,1% pacientu, kuri zāles lietoja monoterapijā, un 23,9% pacientu, kas saņēma kombinēto terapiju. Radās ar B hepatīta vīrusa (HBV) un *herpes zoster* vīrusa (HZV) reaktivāciju saistītas infekcijas, aspergiloze un progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vīrusu reaktivācija

Pacientiem, kuri saņem Calquence, ziņots par B hepatīta reaktivāciju. B hepatīta vīrusa (HBV) statuss jānosaka pirms Calquence terapijas uzsākšanas. Ja pacientiem ir pozitīvi B hepatīta seroloģiskās izmeklēšanas rezultāti, pirms terapijas uzsākšanas jākonsultējas ar aknu slimību speciālistu un, lai novērstu B hepatīta reaktivāciju, pacients jākontrolē un jāārstē saskaņā ar vietējo medicīnisko praksi.

Pēc Calquence lietošanas iepriekš veiktas vai vienlaicīgas imūnsupresīvas terapijas kontekstā ziņots par progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu. Ārstiem diferenciāldiagnostikā jāapsver PML pacientiem ar pirmreizējiem neiroloģiskiem, kognitīviem vai ar uzvedību saistītiem simptomiem un pazīmēm vai to pastiprināšanos. Ja ir aizdomas par PML, jāveic atbilstoša diagnostiska novērtēšana un ārstēšana ar Calquence jāatliek līdz PML izslēgšanai. Šābu gadījumā jāapsver nosūtīšana pie neirologa un atbilstoši pasākumi PML diagnosticēšanai, tai skaitā MRI skenēšana, vēlams ar kontrastvielu, cerebrālo šķidruma (CSF) pārbaude attiecībā uz JC vīrusa DNS un atkārtota neiroloģiska novērtēšana.

Jāapsver profilakse saskaņā ar standarta aprūpi pacientiem, kuriem ir paaugstināts oportūnistisku infekciju risks. Pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē.

Citopēnijas

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kurus ārstēja ar Calquence monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, radās ar terapiju saistītas 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tai skaitā neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija. Atbilstoši medicīniskām indikācijām jākontrolē pilna asinsaina (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar Calquence monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, radās otrs primārs ļaundabīgs audzējs, tai skaitā ādas un ar ādu nesaistīti ļaundabīgi audzēji. Par ādas ļaundabīgiem audzējiem ziņots bieži. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas ļaundabīgi ādas audzēji, un jāiesaka aizsarglīdzekļus pret saules iedarbību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Priekškambaru mirdzēšana

Pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar Calquence monoterapijā un kombinācijā ar citām zālēm, radās priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās. Jākontrolē, vai nerodas priekškambaru mirdzēšanas un priekškambaru plandīšanās simptomi (piemēram, sirdsklauves, reibonis, ģībonis, sāpes krūtīs, aizdusa) un jāreģistrē EKG atbilstoši medicīniskajām indikācijām (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem Calquence terapijas laikā rodas priekškambaru mirdzēšana, rūpīgi jāizvērtē trombemboliskas slimības risks. Pacientiem ar augstu trombemboliskas slimības risku jāapsver stingri kontrolēta terapija ar antikoagulantiem un Calquence lietošanai alternatīvas terapijas iespējas.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Calquence terapijas laikā ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (ASS). Pacientiem ar atzītu ASS risku (piemēram, liela apjoma slimību pirms terapijas) jānovērtē iespējamais ASS risks un atbilstoši indikācijām šādi pacienti jāuzrauga.

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Ziņots par intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu pacientiem ar MŠL, kuri saņēmuši Calquence terapiju kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu. Jākontrolē, vai pacientiem nav radušies plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, klepus, aizdusa vai hipoksija), un atbilstoši klīniskajām indikācijām jāsaņem IPS/pneimonīta terapija.

Citas zāles

Spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar Calquence var palielināt akalabrutiniba iedarbību un līdz ar to paaugstināt arī toksicitātes risku. Turpretim lietošana vienlaicīgi ar CYP3A induktoriem var samazināt akalabrutiniba iedarbību un līdz ar to arī neefektivitātes risku. Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja paredzēts šādus inhibitorus lietot īslaicīgi (piemēram, kā pretinfekcijas līdzekļus ne ilgāk kā septiņas dienas), ārstēšana ar Calquence ir jāpārtrauc. Ja tiek lietots vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). No lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir jāizvairās, jo ir efektivitātes zuduma risks.

Calquence satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Akalabrutinibu un tā aktīvo metabolītu metabolizē galvenokārt citohroma P450 enzīms 3A4 (CYP3A4), un abas aktīvās vielas ir P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) substrāti.

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt akalabrutiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A/P-gp inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A/P-gp inhibitoru (200 mg itrakonazola vienreiz dienā 5 dienas), veselām pētāmām personām (N=17) akalabrutiniba $C_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi 3,9 un 5,0 reizes.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A/P-gp inhibitoriem. Ja spēcīgi CYP3A/P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, konivaptāns, klaritromicīns, indinavīrs, itrakonazols, ritonavīrs, telaprevīrs, posakonazols, vorikonazols) tiks lietoti īslaicīgi, ārstēšana ar Calquence jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (400 mg flukanazola vienu reizi vai 200 mg izavukonaza atkārtotu devu veidā 5 dienas), veselām pētāmām personām akalabrutiniba $C_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi 1,4 līdz 2 reizes, kamēr tā aktīvā metabolīta ACP-5862 $C_{\max}$ un AUC samazinājās 0,65 līdz 0,88 reizes, salīdzinot ar akalabrutiniba lietošanu atsevišķi. Kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem deva nav jāpielāgo. Rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, kas var pazemināt akalabrutiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A induktori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A induktoru (600 mg rifampicīna vienreiz dienā 9 dienas), veselām pētāmām personām (N=24) akalabrutiniba $C_{\max}$ un AUC samazinājās attiecīgi par 68% un 77%.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A aktivitātes induktoriem (piemēram, fenitoīnu, rifampicīnu vai karbamazepīnu). Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar divšķautņu asinszāli, kas var neprognozējami pazemināt akalabrutiniba koncentrāciju plazmā.

Kuņģa skābes sekrēciju mazinošas zāles

Lietojot 100 mg akalabrutiniba tableti vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoru (rabeprazolu 20 mg divas reizes dienā 3 dienas), klīniski nozīmīgas atšķirības akalabrutiniba farmakokinētikā netika novērotas. Akalabrutiniba tabletes var lietot vienlaikus ar kuņģa skābi samazinošiem līdzekļiem (protonu sūkņa inhibitoriem, H2 receptora antagonistiem, antacīdiem līdzekļiem), atšķirībā no akalabrutiniba kapsulām, kurām ir traucēta uzņemšana, ja tās tiek lietotas kopā ar skābi reducējošiem līdzekļiem.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt Calquence

CYP3A substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nav iespējams izslēgt, ka akalabrutinibs zarnu līmenī ir CYP3A4 inhibitors un ka tas var pastiprināt pret CYP3A metabolismu zarnās jutīgo CYP3A4 substrātu iedarbību. Ja akalabrutinību lieto vienlaicīgi ar perorāliem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, ergotamīnu, pimoziātu), ir jāievēro piesardzība.

Akalabrutiniba ietekme uz CYP1A2 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka akalabrutinibs inducē CYP1A2. Akalabrutiniba lietošana vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem (piemēram, teofilīnu, kofeīnu) var samazināt to iedarbību.

Akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta ACP-5862 ietekme uz zāļu transportsistēmām

Inhibējot zarnu BCRP, akalabrutinibs var palielināt vienlaicīgi lietotu BCRP substrātu (piemēram, metotreksātu) iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lai mazinātu mijiedarbības iespējamību kuņģa-zarnu traktā (KZT), iekšķīgi lietojamie BCRP substrāti ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, metotreksāts, jālieto vismaz 6 stundas pirms vai pēc akalabrutiniba.

Inhibējot MATE1, ACP-5862 var palielināt vienlaicīgi lietotu MATE1 substrātu (piemēram, metformīnu) iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kuru izkliede ir atkarīga no MATE1 (piemēram, metformīnu) ir jākontrolē, vai nerodas panesamības izmaiņu pazīmes, kuru cēlonis ir vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbības pastiprināšanās Calquence lietošanas laikā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāiesaka Calquence lietošanas laikā izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Grūtniecība

Dati par akalabrutiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pamatojoties uz rezultātiem pētījumos ar dzīvniekiem, akalabrutiniba iedarbība grūtniecības laikā var radīt risku auglim. Žurkām ir novērota distocija (grūta vai ilgstoša atnešanās), un akalabrutiniba ievadīšana grūsnām trušu mātītēm bija saistīta ar augļa augšanas ātruma samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Calquence nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar akalabrutinību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai akalabrutinibs izdalās cilvēka pienā. Datu par akalabrutiniba ietekmi uz bērnu, kurš barots ar krūti, vai uz piena veidošanos nav. Akalabrutinibs un tā aktīvais metabolīts bija laktējošu žurku pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, ieteicams nebarot bērnu ar krūti Calquence lietošanas laikā un 2 dienas pēc pēdējās devas saņemšanas.

Fertilitāte

Datu par Calquence ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Akalabrutiniba neklīniskajā pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Calquence neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču ārstēšanas laikā ar akalabrutinību ir ziņots par nogurumu un reiboni, un pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ar Calquence monoterapiju ārstēto 1478 pacientu grupā biežākās ($\geq 20\%$) jebkuras smaguma pakāpes zāļu blakusparādības bija infekcija, caureja, galvassāpes, skeleta un muskuļu sāpes, zemādas asinsizplūdums, klepus, artrālģija, nespēks, slikta dūša, un izsitumi. Biežākās ($\geq 5\%$) ≥ 3 . pakāpes zāļu

blakusparādības bija infekcija, leukopēnija, neitropēnija, anēmija, otrs primārs ļaundabīgs audzējs un trombocitopēnija.

Calquence kombinācijā ar obinutuzumabu

Starp 223 pacientiem, kurus ārstēja ar Calquencekombinēto terapiju visbiežākās ($\geq 20\%$) jebkuras smaguma pakāpes NBP bija infekcija, skeleta un muskuļu sāpes, caureja, galvassāpes, leukopēnija, neitropēnija, klepus, nespēks, artralģija, slikta dūša, reibonis un aizcietējums. Visbiežāk ziņotās ($\geq 5\%$) ≥ 3 . pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības bija leukopēnija, neitropēnija, infekcija, trombocitopēnija un anēmija.

Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu

Starp 297 pacientiem, kuri saņēma Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, biežākās ($\geq 20\%$) jebkādas pakāpes NBP bija neitropēnija, slikta dūša, izsitumi, caureja, skeleta un muskuļu sāpes, galvassāpes, nespēks, vemšana, aizcietējums, anēmija un trombocitopēnija. Visbiežākās ($\geq 5\%$) ≥ 3 . pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, izsitumi, trombocitopēnija, anēmija, pneimonija, otrs primārs ļaundabīgs audzējs, hipertensija un otrs primārs ļaundabīgs audzējs, izņemot ļaundabīgus ādas audzējus, kas nav melanoma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ir konstatētas klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņem Calquence hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanai. Calquence monoterapijas ilguma mediāna apvienotajā datu kopā bija 38,2 mēneši. Calquence terapijas ilguma mediāna pacientiem, kuri Calquence terapiju saņēma kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, bija 28,6 mēneši.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā orgānu sistēmas grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrai NBP ir definēta atbilstoša biežuma kategorija: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības* pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar akalabrutiniba monoterapiju (n=1478)

MedDRA OSK	MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3 . pakāpe* (%)
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži (25,8)	1,2
	Pneimonija	Ļoti bieži (15,8)	8,7
	Sinusīts	Ļoti bieži (11,4)	0,4
	Urīnceļu infekcija	Bieži (9,9)	1,8
	Bronhīts	Bieži (9,7)	0,6
	Herpes vīrusu infekcijas [†]	Bieži (9,1)	0,9
	Nazofaringīts	Bieži (8,3)	0

	<i>Aspergillus</i> infekcijas†	Retāk (0,7)	0,6
	B hepatīta reaktivācija	Retāk (0,4)	0,3
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Otrs primārs ļaundabīgs audzējs (OPLA)† Ādas ļaundabīgs audzējs, kas nav melanoma† OPLA, izņemot ļaundabīgu ādas audzēju, kas nav melanoma†	Ļoti bieži (17,6) Bieži (9,9) Bieži (9,7)	6,7 1,4 5,5
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija†	Ļoti bieži (19,4)	17,5
	Anēmija†	Ļoti bieži (17,1)	9,5
	Trombocitopēnija†	Ļoti bieži (11,5)	6,2
	Limfocitoze	Retāk (0,5)	0,3
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Audzēja sabrukšanas sindroms	Retāk (0,5)	0,4
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži (36,5)	1,2
	Reibonis	Ļoti bieži (13,9)	0,1
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās†	Bieži (7,4)	2,3
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asinsizplūdumi† Sasitums Petehijas Ekhimozes	Ļoti bieži (30,9) Ļoti bieži (20,7) Bieži (8,9) Bieži (5,7)	0 0 0 0
	Asiņošana/hematoma† Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Intrakraniāla asiņošana	Ļoti bieži (16,3) Retāk (0,9) Retāk (0,1)	3,2 0,7 0,1
	Paaugstināts asinsspiediens†	Ļoti bieži (11,9)	4,9
	Deguna asiņošana	Bieži (8,0)	0,3
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži (36,7)	2,6
	Slikta dūša	Ļoti bieži (21,8)	0,8
	Aizcietējums	Ļoti bieži (15,2)	0,1
	Vēdersāpes†	Ļoti bieži (14,5)	1,2
	Vemšana	Ļoti bieži (14,0)	0,7
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi†	Ļoti bieži (20,3)	0,9
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta un muskuļu sāpes†	Ļoti bieži (31,9)	1,8
	Artralģija	Ļoti bieži (24,0)	0,9

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Ļoti bieži (23,6)	2,0
	Astēnija	Bieži (7,0)	0,9
Izmeklējumi[§] (Atrade pamatota ar analīžu rezultātiem)	Pazemināts hemoglobīna līmenis [±]	Ļoti bieži (47,4)	10,8
	Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [±]	Ļoti bieži (43,9)	24,0
	Samazināts trombocītu skaits [±]	Ļoti bieži (36,9)	9,5

*Atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārējiem terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE), versija 4.03.

[†]Ietver vairākus NBP terminus.

[±]Atspoguļo laboratorisko atražu, nevis ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamību.

[§]Norādītas kā CTCAE pakāpes vērtības.

5. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības* pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem, kuri ārstēti ar akalabrutiniba kombinēto terapiju (n=520)

	Calquence + obinutuzumabs N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK un MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)
Infekcijas un infestācijas				
Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži (31,4)	1,8	Ļoti bieži (18,2)	0,3
Sinusīts	Ļoti bieži (15,2)	0,4	Bieži (6,4)	0
Nazofaringīts	Ļoti bieži (13,5)	0,4	Bieži (5,4)	0
Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži (13)	0,9	Ļoti bieži (11,1)	1,7
Pneimonija	Ļoti bieži (10,8)	5,4	Ļoti bieži (16,2)	8,8
Bronhīts	Bieži (9,9)	0	Bieži (6,4)	0,3
Herpes vīrusu infekcijas [†]	Bieži (6,7)	1,3	Ļoti bieži (12,8)	1,0
Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija	Retāk (0,4)	0,4	Nav zināms	0
B hepatīta reaktivācija	Retāk (0,9)	0,1	Bieži (1,3)	0,3
<i>Aspergillus</i> infekcijas [†]	Nav zināms	0	Retāk (0,3)	0,3
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji				

	Calquence + obinutuzumabs N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK un MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)
Otrs primārs ļaundabīgs audzējs† (OPLA)	Ļoti bieži (13)	4,0	Ļoti bieži (17,8)	7,4
Ādas ļaundabīgs audzējs, kas nav melanoma†	Bieži (7,6)	0,4	Ļoti bieži (11,1)	2,0
OPLA, izņemot ādas ļaundabīgu audzēju, kas nav melanoma†	Bieži (6,3)	3,6	Bieži (9,8)	5,4
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Neitropēnija†	Ļoti bieži (31,8)	30	Ļoti bieži (54,9)	50,2
Trombocitopēnija†	Ļoti bieži (13,9)	9	Ļoti bieži (22,9)	9,8
Anēmija†	Ļoti bieži (11,7)	5,8	Ļoti bieži (24,2)	9,4
Limfocitoze	Retāk (0,4)	0,4	Retāk (0,7)	0
Metabolisma un uztures traucējumi				
Audzēja sabrukšanas sindroms	Bieži (1,8)	1,3	Bieži (1,3)	1,3
Nervu sistēmas traucējumi				
Galvassāpes	Ļoti bieži (43)	0,9	Ļoti bieži (30,3)	1,3
Reibonis	Ļoti bieži (23,8)	0	Ļoti bieži (14,5)	0,7
Sirds funkcijas traucējumi				
Priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās†	Bieži (3,1)	0,9	Bieži (6,7)	4,0
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Asinsizplūdumi†	Ļoti bieži (38,6)	0	Ļoti bieži (14,1)	0,3
Sasitums	Ļoti bieži (27,4)	0	Ļoti bieži (11,1)	0
Petēhijas	Ļoti bieži (11,2)	0	Bieži (2,0)	0
Ekhimozes	Bieži (3,1)	0	Bieži (3,0)	0,3
Asiņošana/hematoma†	Ļoti bieži (17,5)	1,3	Ļoti bieži (15,5)	1,0
Gastrointestināla asiņošana	Bieži (3,6)	0,9	Retāk (0,3)	0
Intrakraniāls asinsizplūdums	Retāk (0,9)	0	Nav zināms	0
Hipertensija†	Ļoti bieži (13,5)	3,6	Ļoti bieži (12,5)	5,7
Deguna asiņošana	Bieži (8,5)	0	Bieži (2,7)	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Pneimonīts±	-	-	Bieži (2,4)	0,3
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				

	Calquence + obinutuzumabs N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA OSK un MedDRA termins	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe* (%)
Caureja	Ļoti bieži (43,9)	4,5	Ļoti bieži (37,4)	3,0
Slikta dūša	Ļoti bieži (26,9)	0	Ļoti bieži (42,8)	1,3
Aizcietējums	Ļoti bieži (20,2)	0	Ļoti bieži (24,6)	1,0
Vemšana	Ļoti bieži (19,3)	0,9	Ļoti bieži (25,6)	0,7
Vēdersāpes†	Ļoti bieži (14,8)	1,3	Ļoti bieži (12,1)	2,0
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Izsitumi†	Ļoti bieži (30,9)	1,8	Ļoti bieži (39,1)	9,8
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Skeleta un muskuļu sāpes†	Ļoti bieži (44,8)	2,2	Ļoti bieži (34,3)	3,7
Artralģija	Ļoti bieži (26,9)	1,3	Ļoti bieži (17,5)	0,7
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Nespēks	Ļoti bieži (30,5)	1,8	Ļoti bieži (29,3)	2,7
Astēnija	Bieži (7,6)	0,4	Ļoti bieži (10,4)	1,0
Izmeklējumi¶				
Samazināts neitrofilo leukocītu absolūtais skaits§	Ļoti bieži (57,4)	35	Ļoti bieži (76,8)	56,6
Samazināts trombocītu skaits§	Ļoti bieži (46,2)	10,8	Ļoti bieži (69,4)	17,8
Pazemināts hemoglobīna līmenis§	Ļoti bieži (43,9)	9	Ļoti bieži (79,5)	10,8
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis‡	-	-	Bieži (9,1)	4,4
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis‡	-	-	Bieži (8,1)	3,0

*Atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE), versija 4.03.

†Ietver vairākus NBP terminus.

±Saņemts ziņojums par vienu gadījumu ar letālu iznākumu.

§Atspoguļo laboratorisko atražu, nevis ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamību.

¶Norādītas kā CTCAE pakāpju vērtības.

‡Nevēlamā blakusparādība tikai pētījuma ECHO Calquence + BR grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Terapijas pārtraukšana un devas samazināšana nevēlamu blakusparādību dēļ

No 1478 ar Calquence monoterapiju ārstētiem pacientiem par terapijas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ ziņots 14,6% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, trombocitopēnija un caureja. Par devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņots 5,9% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija B hepatīta reaktivācija, sepse un caureja.

No 223 ar Calquence un obinutuzumaba kombinētu terapiju ārstētiem pacientiem par terapijas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ ziņots 10,8% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, trombocitopēnija un caureja. Par devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņots 6,7% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, caureja un vemšana.

297 pacientiem, kuri Calquence lietoja kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, nevēlamo blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 42,8% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija COVID-19, COVID-19 pneimonija, neitropēnija un pneimonija. Nevēlamo blakusparādību dēļ deva tika samazināta 10,1% pacientu. Šīs galvenās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija un slikta dūša.

Gados vecāki cilvēki

No 1478 pacientiem Calquence monoterapijas klīniskajos pētījumos 42% pacientu bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 20,6% pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Klīniski nozīmīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības starp ≥ 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem nenovēroja.

No 223 pacientiem Calquence un obinutuzumaba kombinētas terapijas klīniskajos pētījumos 47% pacientu bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 26% pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Klīniski nozīmīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības starp ≥ 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem nenovēroja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas akalabrutiniba pārdozēšanas gadījumā nav, un pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EL02.

Darbības mehānisms

Akalabrutinibs ir selektīvs Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitors. BTK ir B šūnu antigēna receptora (BCR) un citokīna receptora ceļu signālmolekula. B šūnās BTK signālu pārvade izraisa B šūnu izdzīvošanu un proliferāciju, un tā ir nepieciešama šūnu adhēzijai, pārvietošanai un hemotakseī.

Akalabrutinibs un tā aktīvais metabolīts ACP-5862 veido kovalentu saiti ar cisteīna atlieku BTK aktīvajā centrā, kā rezultātā notiek neatgriezeniska BTK inaktivācija ar minimālu ārpusmērķa mijiedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem, kuri lieto 100 mg akalabrutiniba divreiz dienā, BTK piepildījuma mediāna $\geq 95\%$ līdzsvara koncentrācijā perifērajās asinīs saglabājās 12 stundas, kā rezultātā notika BTK inaktivācija visā ieteicamajā dozēšanas intervālā.

Sirds elektrofizioloģija

Akalabrutiniba ietekmi uz QTc intervālu vērtēja 46 veselām vīriešu un sieviešu dzimuma pētāmām personām randomizētā, dubultmaskētā, visaptverošā QT pētījumā ar placebo un pozitīvu kontroli. Supraterapeitiskā devā, kas 4 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu, Calquence klīniski nozīmīgi nepagarināja QT/QTc intervālu (piemēram, tas nebija 10 ms vai lielāks) (skatīt 4.4., 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacienti ar iepriekš neārstētu HLL

Calquence drošumu un efektivitāti iepriekš neārstētas HLL gadījumā vērtēja randomizētā, daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā (ELEVATE-TN) 535 pacientiem. Pacienti saņēma Calquence un obinutuzumabu, Calquence monoterapiju vai obinutuzumabu kopā ar hlorambucilu. ELEVATE-TN pētījumā iekļāva 65 gadus vecus vai vecākus, vai 18-65 gadus vecus pacientus ar vienlaicīgi esošiem medicīniskiem traucējumiem, 27,9% pacientu CrCl bija < 60 ml/min. No < 65 gadus veciem pacientiem 16,1% CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric) novērtējuma punktu mediāna bija 8. Pacientiem pētījumā bija atļauts saņemt antitrombotiskus līdzekļus. Pacientus, kuriem bija nepieciešama antikoagulācija ar varfarīnu vai līdzvērtīgiem K vitamīna antagonistiem, izslēdza no pētījuma.

Pacientus attiecībā 1:1:1 randomizēja 3 grupās ārstēšanai ar

- Calquence kopā ar obinutuzumabu (Calquence+G): 100 mg Calquence lietoja divreiz dienā, sākot ar 1. cikla 1. dienu, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Obinutuzumabu lietoja, sākot ar 2. cikla 1. dienu, ne vairāk kā 6 terapijas ciklus. 1000 mg obinutuzumaba lietoja 2. cikla 1. un 2. dienā (100 mg 1. dienā un 900 mg 2. dienā), kā arī 2. cikla 8. un 15. dienā, pēc tam 3.-7. cikla 1. dienā lietoja 1000 mg. Katra cikla ilgums bija 28 dienas.
- Calquence monoterapiju: 100 mg Calquence lietoja divreiz dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.
- Obinutuzumabu kopā ar hlorambucilu (GClb): obinutuzumabu un hlorambucilu lietoja ne vairāk kā 6 terapijas ciklus. 1000 mg obinutuzumaba lietoja 1. cikla 1. un 2. dienā (100 mg 1. dienā un 900 mg 2. dienā), kā arī 1. cikla 8. un 15. dienā, pēc tam 2.-6. cikla 1. dienā lietoja 1000 mg. Hlorambucilu 0,5 mg/kg devā lietoja 1.-6. cikla 1. un 15. dienā. Katra cikla ilgums bija 28 dienas.

Pacientus stratificēja atbilstoši 17p delēcijas mutācijas statusam (ir vai nav), ECOG funkcionālajam stāvoklim (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2) un ģeogrāfiskajam reģionam (Ziemeļamerika un Rietumeiropa salīdzinājumā ar citiem reģioniem). Pēc apstiprinātas slimības progresēšanas 45 GClb grupā

randomizētiem pacientiem terapiju nomainīja uz Calquence monoterapiju. 6. tabulā ir apkopoti sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturojums pētījuma populācijā.

6. tabula. Sākotnējais raksturojums (ELEVATE-TN) pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL

Rādītājs	Calquence kopā ar obinutuzumabu N=179	Calquence monoterapija N=179	Obinutuzumabs kopā ar hlorambucilu N=177
Vecums, gadi; mediāna (diapazons)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Vīrieši, %	62	62	59,9
Baltās rases pārstāvji, %	91,6	95	93,2
ECOG funkcionālais stāvoklis 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Laika kopš diagnozes noteikšanas mediāna (mēneši)	30,5	24,4	30,7
Masīva slimība un limfmezglu izmērs ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Citoģenētika/FISH kategorija; %			
17p delēcija	9,5	8,9	9
11q delēcija	17,3	17,3	18,6
TP53 mutācija	11,7	10,6	11,9
IGHV bez mutācijas	57,5	66,5	65,5
Komplekss kariotips (≥ 3 patoloģijas)	16,2	17,3	18,1
Rai 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

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS; progression-free survival*) Calquence+G grupā salīdzinājumā ar GClb grupu. Neatkarīgas pārskata komitejas (*IRC; Independent Review Committee*) vērtējumā saskaņā ar Hroniskas limfocitiskas starptautiskās darba grupas (*IWCLL; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*) 2008. gada kritērijiem, iekļaujot skaidrojumu par terapijas izraisītu limfocitozi (*Cheson 2012*). Kad novērošanas ilguma mediāna bija 28,3 mēneši, *IRC* noteiktā *PFS* liecināja, ka slimības progresēšanas vai nāves risks iepriekš neārstētiem HLL pacientiem Calquence+G grupā salīdzinājumā ar GClb grupu bija statistiski ticami par 90% mazāks. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti (ELEVATE-TN) pacientiem ar HLL saskaņā ar IRC novērtējumu

	Calquence kopā ar obinutuzumabu N=179	Calquence monoterapija N=179	Obinutuzumabs kopā ar hlorambucilu N=177
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*			
Notikumu skaits (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Nāves gadījumi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	NS (34,2; NS)	22,6 (20,2; 27,6)
RA [†] (95% TI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-

	Calquence kopā ar obinutuzumabu N=179	Calquence monoterapija N=179	Obinutuzumabs kopā ar hlorambucilu N=177
P vērtība	<0,0001	<0,0001	-
24 mēnešu aprēķins, % (95% TI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Kopējā dzīvildze^a			
Nāves gadījumi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Labākais kopējās atbildes reakcijas rādītājs* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% TI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P vērtība	<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)

TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts; CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); CRi=pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu asinsainas atjaunošanos; nPR=limfmezglu daļēja atbildes reakcija; PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*).

*Saskaņā ar IRC vērtējumu.

[†]Pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālā riska modeli.

^a OS mediāna abās grupās nav sasniegta.

PFS rezultāti, lietojot Calquence kopā ar obinutuzumabu vai bez tā, dažādās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar augsta riska iezīmēm, bija konsekventi. Augsta riska HLL populācijā (17p delēcija, 11q delēcija, TP53 mutācija vai IGHV bez mutācijas), Calquence PFS RA, lietojot to kombinācijā ar obinutuzumabu vai bez tā salīdzinājumā ar obinutuzumaba un hlorambucila kombināciju bija attiecīgi 0,08 [95% TI (0,04; 0,15)] un 0,13 [95% TI (0,08; 0,21)].

8. tabula. PFS apakšgrupu analīze (pētījums ELEVATE-TN)

	Calquence monoterapija			Calquence+G		
	N	Riska attiecība	95% TI	N	Riska attiecība	95% TI
Visas pētāmās personas	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P						
Jā	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nē	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 mutācija						
Jā	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nē	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P vai/un TP53 mutācija						
Jā	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nē	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)

Jā Nē						
IGHV mutācija Ar mutāciju Bez mutācijas	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 Jā Nē	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)
Komplekss kariotips Jā Nē	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)

Saskaņā ar ilgtermiņā iegūtajiem datiem CALQUENCE+G grupā novērošanas ilguma mediāna bija 58,2 mēneši, Calquence grupā - 58,1 un GClb grupā 58,2 mēneši. PFS mediāna saskaņā ar pētnieka novērtējumu CALQUENCE+G un CALQUENCE monoterapijas grupā netika sasniegta, bet GClb grupā tā bija 27,8 mēneši. Laikā, kad bija iegūts visjaunākais datu nogrieznis, 72 pacienti (40,7 %), kas sākotnēji bija randomizēti iedalīti GClb grupā, bija pārgājuši uz CALQUENCE monoterapiju. Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta nevienā grupā, un kopā bija 76 nāves gadījumi: 18 (10,1 %) CALQUENCE+G grupā, 30 (16,8 %) CALQUENCE monoterapijas grupā un 28 (15,8 %) GClb grupā.

9. tabula. Pētījumā ELEVATE-TN HLL slimniekiem novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti saskaņā ar pētnieka novērtējumu

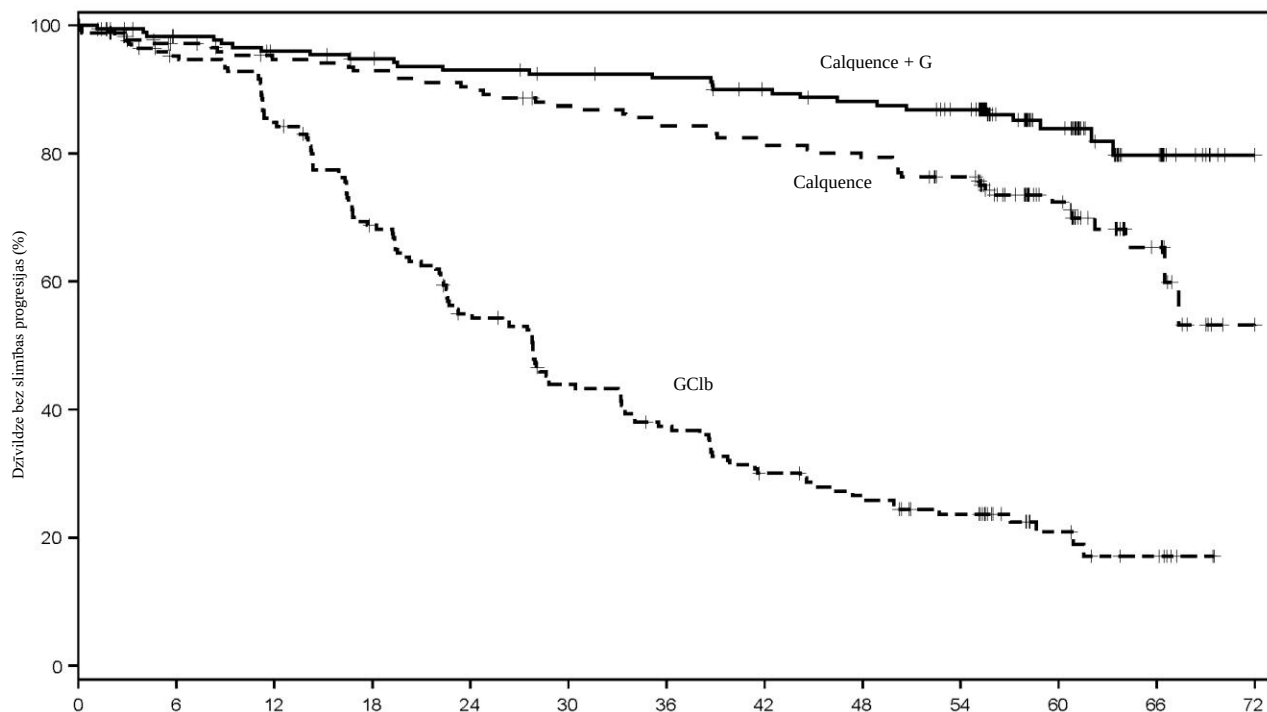
	CALQUENCE+ obinutuzumabs n = 179	Calquence monoterapija n = 179	Obinutuzumabs + hlorambucils n = 177
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Notikumu skaits (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Nāves gadījumi (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediāna (95 % TI), mēneši*	NS	NS (66,5, NS)	27,8 (22,6, 33,2)
RA [†] (95% TI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Kopējā dzīvildze			
Nāves gadījumi (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; NS – nav sasniegts.

* 95 % ticamības intervāls aprēķināts pēc *Kaplan-Meier* metodes.

[†] Aprēķina pamatā ir Koksas proporcionālā riska modelis riska attiecības vērtēšanai 95 % TI, stratificējot pēc 17p delēcijas statusa (“ir” pret “nav”)

1. attēls. INV vērtētās PFS Kaplan-Meier līkne (ELEVATE-TN) pacientiem ar HLL (ITT populācija)



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

Pacienti ar HLL, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu

Calquence drošumu un efektivitāti recidivējošas vai refraktāras HLL gadījumā vērtēja randomizētā, daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā (ASCEND) 310 pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu bez BCL-2 inhibitoriem vai B šūnu receptoru inhibitoriem. Pacienti saņēma Calquence monoterapijā vai pēc pētnieka izvēles idelalisibu kopā ar rituksimabu vai bendamustīnu kopā ar rituksimabu. Pētījumā pacienti drīkstēja saņemt antitrombotiskus līdzekļus. Pacientus, kuriem bija nepieciešama antikoagulācija ar varfarīnu vai līdzvērtīgiem K vitamīna antagonistiem, izslēdza no pētījuma.

Pacientus attiecībā 1:1 randomizēja ārstēšanai ar:

- Calquence 100 mg divreiz dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei vai
- pēc pētnieka izvēles
 - 150 mg idelalisiba divreiz dienā kombinācijā ar rituksimabu 375 mg/m² i.v. pirmā cikla 1. dienā, pēc tam četras devas pa 500 mg/m² i.v. ik pēc divām nedēļām, un pēc tam trīs devas ik pēc četrām nedēļām, kopā astoņas infūzijas;
 - 70 mg/m² bendamustīna (katra 28 dienu cikla 1. un 2. dienā) kombinācijā ar rituksimabu (375 mg/m²/500 mg/m²) katrā 28 dienu cikla 1. dienā līdz 6 cikliem ilgi.

Pacientus stratificēja atbilstoši 17p delēcijas mutācijas statusam (ir vai nav), ECOG funkcionālajam stāvoklim (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2) un iepriekš veikto terapijas kursu skaitu (1-3 salīdzinājumā ar ≥ 4). Pēc apstiprinātas slimības progresēšanas 35 pacientiem, kuri pēc pētnieka izvēles bija randomizēti

ārstēšanai ar idelalisibu kopā ar rituksimabu vai ar bendamustīnu kopā ar rituksimabu, terapija tika nomainīta uz Calquence. 10. tabulā ir apkopoti sākotnējie demogrāfiskie dati un slimības raksturojums pētījuma populācijā.

10. tabula. Sākotnējais pacientu raksturojums (ASCEND) pacientiem ar HLL

Rādītājs	Calquence monoterapija N=155	Pēc pētnieka izvēles idelalisibs + rituksimabs vai bendamustīns + rituksimabs N=155
Vecums, gadi, mediāna (diapazons)	68 (32-89)	67 (34-90)
Vīrieši, %	69,7	64,5
Baltās rases pārstāvji, %	93,5	91,0
ECOG funkcionālais stāvoklis; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Laika kopš diagnozes noteikšanas mediāna (mēneši)	85,3	79,0
Masīva slimība un limfmezglu izmērs ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Iepriekš veikto HLL terapijas kursu skaita mediāna (diapazons)	1 (1-8)	2 (1-10)
Iepriekš veikto HLL terapijas kursu skaits; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citoģenētika/FISH kategorija; %		
17p delēcija	18,1	13,5
11q delēcija	25,2	28,4
TP53 mutācija	25,2	21,9
IGHV bez mutācijas	76,1	80,6
Komplekss kariotips (≥ 3 patoloģijas)	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

Primārais mērķa kritērijs bija *PFS IRC* vērtējumā saskaņā ar *IWCLL* 2008. gada kritērijiem, iekļaujot skaidrojumu par terapijas izraisītu limfocitozi (*Cheson* 2012). Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 16,1 mēnesis, *PFS* liecināja par statistiski nozīmīgu 69% nāves vai slimības progresēšanas riska samazināšanos pacientiem Calquence grupā. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 11. tabulā. *PFS Kaplan-Meier* līkne ir redzama 2. attēlā.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti saskaņā ar IRC novērtējumu (ASCEND) pacientiem ar HLL

	Calquence monoterapija N=155	Pēc pētnieka izvēles idelalisibs + rituksimabs vai bendamustīns + rituksimabs N=155
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Notikumu skaits (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Nāves gadījumi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	16,5 (14,0; 17,1)
RA [†] (95% TI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P vērtība	<0,0001	
15 mēnešu aprēķins, % (95% TI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Kopējā dzīvildze^a		
Nāves gadījumi (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Labākais kopējās atbildes reakcijas rādītājs* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(95% TI)	(74,4; 86,6)	(68,1; 81,6)
P vērtība	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Atbildes reakcijas ilgums (DoR)		
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	13,6 (11,9, NS)

TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts; CR=pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); CRi=pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu asinsaines atjaunošanos; nPR=limfmezglu daļēja atbildes reakcija (*nodular partial response*); PR=daļēja atbildes reakcija (*partial response*); PD=progresējoša slimība (*progressive disease*).

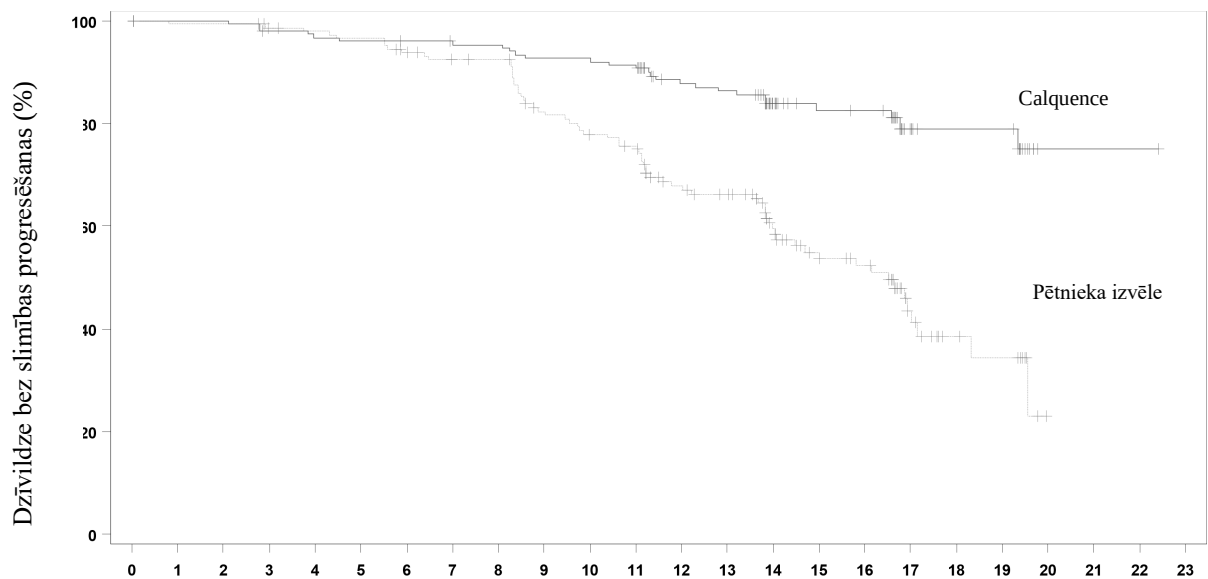
*Atbilstoši IRC vērtējumam.

^a OS mediāna abās grupās nav sasniegta, OS p<0,6089.

**CRi un nPR vērtība ir 0.

[†]Pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālā riska modeli.

2. attēls. IRC vērtētās PFS Kaplan-Meier līkne (ASCEND) pacientiem ar HLL (ITT populācija)



Laiks kopš randomizācijas (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits																								
Mēneši	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
Pētnieka izvēle	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

PFS rezultāti, lietojot Calquence, bija konsekventi visās apakšgrupās, ieskaitot ar augsta riska iezīmēm. Augsta riska HLL populācijā (17p delēcija, 11q delēcija, TP53 ar mutāciju un IGHV bez mutācijas), PFS HR bija 0,25 [95% TI (0,16; 0,38)].

12. tabula. PFS analīze apakšgrupās saskaņā ar IRC vērtējumu (pētījums ASCEND)

	Calquence monoterapija		
	N	Riska attiecība	95% TI
Visas pētāmās personas	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17P			
Jā	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nē	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 mutācija			
Jā	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nē	113	0,33	(0,20; 0,57)
Del 17P vai TP53 mutācija			
Jā	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nē	108	0,36	(0,21; 0,61)
IGHV mutācija ar mutāciju bez mutācijas			
Jā	33	0,32	(0,11; 0,94)
Nē	118	0,32	(0,19; 0,52)
Del 11q			
Jā	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nē	116	0,31	(0,19; 0,53)

	Calquence monoterapija		
	N	Riska attiecība	95% TI
Komplekss kariotips			
Jā	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nē	97	0,23	(0,12; 0,44)

Galīgajā analizē, kurā novērošanas mediāna bija 46,5 mēneši Calquene grupā un 43,5 mēneši IR/BR grupā, pacientiem Calquence grupā saskaņā ar pētnieka vērtējumu novēroja slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 72%. Calquence grupā pētnieka vērtētā *PFS* mediāna netika sasniegta, bet IR/BR grupā tā bija 16,8 mēneši. Efektivitātes rezultāti saskaņā ar pētnieka vērtējumu (INV) ir parādīti 13. tabulā. INV vērtētās *PFS Kaplan-Meier* līkne ir parādīta 3. attēlā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti galīgajā analizē saskaņā ar INV vērtējumu (ASCEND) pacientiem ar HLL

	Calquence monoterapija N=155	Pēc pētnieka izvēles idelalisibs + rituksimabs vai bendamustīns + rituksimabs N=155
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*		
Gadījumu skaits (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Nāves gadījumi (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediāna (95% TI), mēneši	NS	16,8 (14,1; 22,5)
RA [†] (95% TI)	0,28 (0,20; 0,33)	
Kopējā dzīvildze ^a		
Nāves gadījumi (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Riska attiecība (95% TI) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	—

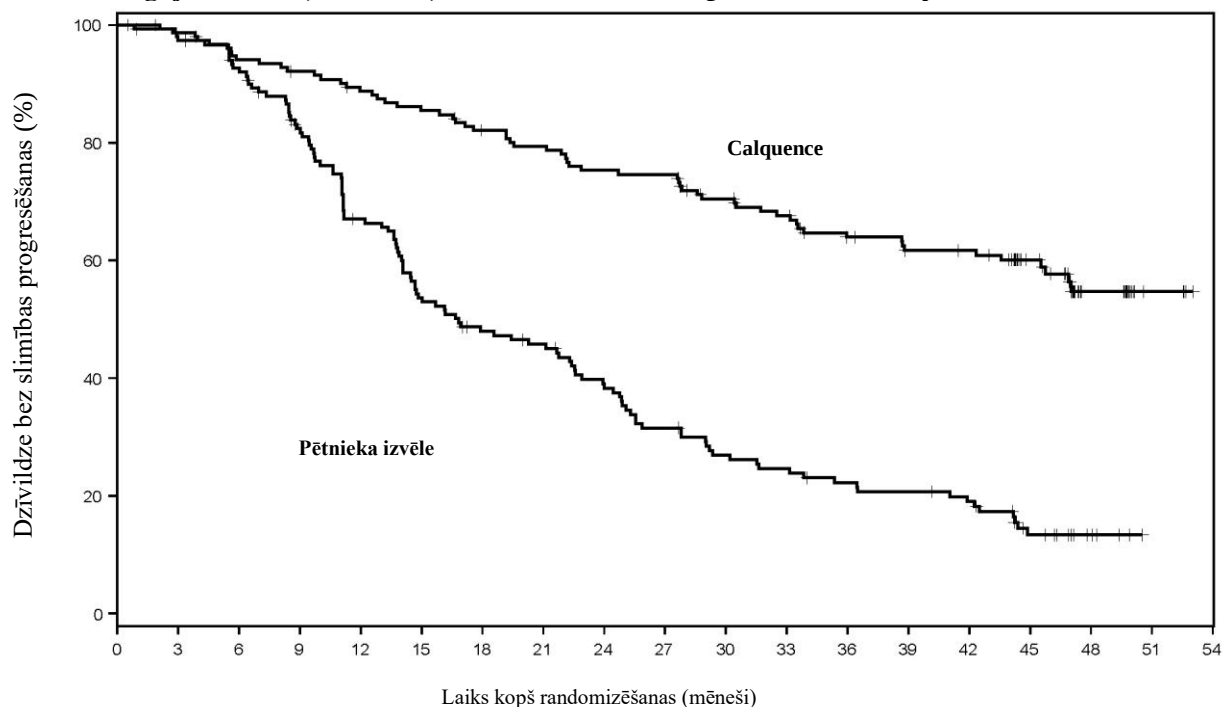
TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts; PD=progresējoša slimība.

*Saskaņā ar INV novērtējumu.

^a OS mediāna netika sasniegta ne vienā, ne otrā grupā, OS p=0,0783.

[†] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

3. attēls. Galīgajā analizē (ASCEND) INV vērtētās PFS Kaplan-Meier līkne pacientiem ar HLL



Mēnesis	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
Pētnieku izvēle	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Galīgajā analizē pētnieka novērtētās PFS rezultāti, lietojot Calquence, bija konsekventi dažādās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem ar augsta riska iezīmēm, un atbilda primārajai analīzei.

Pacienti ar iepriekš neārstētu MŠL

Calquence drošums un efektivitāte pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā ECHO. ECHO piedalījās 598 iepriekš neārstēti pacienti ar apstiprinātu MŠL diagnozi vecumā no 65 gadiem.

Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti šādās 2 terapijas grupās:

- Calquence kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (Calquence + BR) - Calquence 100 mg deva, sākot no 1. cikla 1. dienas, tika nepārtraukti lietota divas reizes dienā. Bendamustīna 90 mg/m² deva 30 minūšu laikā tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. un 2. dienā sešus ciklus; un rituksimaba 375 mg/m² deva tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. dienā sešus ciklus. Calquence + BR tika lietots ne ilgāk par 6 terapijas cikliem (indukcijas terapija);
- placebo kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (placebo + BR) - placebo tika nepārtraukti lietots divas reizes dienā, sākot no 1. cikla 1. dienas. Bendamustīna 90 mg/m² deva 30 minūšu laikā tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. un 2. dienā sešus ciklus; un rituksimaba 375 mg/m² deva tika intravenozi ievadīta katra 28 dienas ilgā cikla 1. dienā sešus ciklus. Placebo + BR tika lietots ne ilgāk par 6 terapijas cikliem (indukcijas terapija).

Calquence vai placebo nepārtraukti tika lietots līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte. Pēc indukcijas terapijas beigām pacienti, kuriem tika sasniegta atbildes reakcija (PR vai CR), rituksimaba 375 mg/m² balstdevu saņēma katra otrā cikla 1. dienā līdz 30. ciklam, un kopējais rituksimaba papildu devu skaits nepārsniedza 12. Pacienti, kuri randomizēti bija nonākuši placebo + BR grupā un kuriem bija apstiprināta slimības progresēšana, varēja mainīt grupu un sākt lietot Calquence 100 mg devu

divas reizes dienā monoterapijā līdz brīdim, kad slimība progresēja otro reizi vai radās nepieņemama toksicitāte.

Pacientu randomizētais iedalījums grupās bija stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika vai Rietumeiropa, vai cits) un vērtējuma vienkāršotajā MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*; Mantijas šūnu limfomas starptautiskais prognostiskais indekss) skalā (0-3 vai 4-5, vai 6-11).

Vecuma mediāna bija 71 gads (65-86), 70,7% dalībnieku bija vīrieši, 78,3% bija baltādaini, 93,1% dalībnieku vērtējums ECOG funkcionālā skalā bija 0-1. 33,1% pacientu bija zems (0-3), 42,8% pacientu - vidējs (4-5), bet 24,1% pacientu - augsts (6-11) vērtējums vienkāršotajā MIPI skalā. Pavisam 37,7% pacientu audzēja apjoms bija ≥ 5 cm, bet 86% pacientu - slimības IV stadija atbilstoši *Ann Arbor* klasifikācijai. MŠL agresīvie varianti - blastoīdā un pleomorfā forma - tika konstatēti attiecīgi 7,7% un 5,5% dalībnieku. Ki-67 indekss $\geq 30\%$ bija pavisam 47,8% pacientu. Demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās bija līdzīgs.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) atbilstoši Neatkarīgas uzraudzības komitejas (IRC) vērtējumam saskaņā ar Lugano 2014. gada nehodžkina limfomas (NHL) klasifikāciju pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL. IRC vērtēja arī kopējo atbildes reakcijas īpatvaru (ORR).

IRC veica PFS novērtējumu pēc novērošanas ar ilguma mediānu 49,8 mēneši.

Veicot vēl 6 mēnešus ilgu novērošanu pēc primārās PFS analīzes ar kopējā novērošanas ilguma mediānu 63,0 mēneši, kopējās dzīvildzes mediāna nebija sasniegta nevienā no terapijas grupām. Pētījumā bija pavisam 218 nāves gadījumi - 105 gadījumi (35,1%) Calquence + BR grupā un 113 gadījumi (37,8%) placebo + BR grupā. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 14. tabulā. *PFS Kaplan-Meier* līknes ir redzamas 4. attēlā.

14. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL pētījumā ECHO

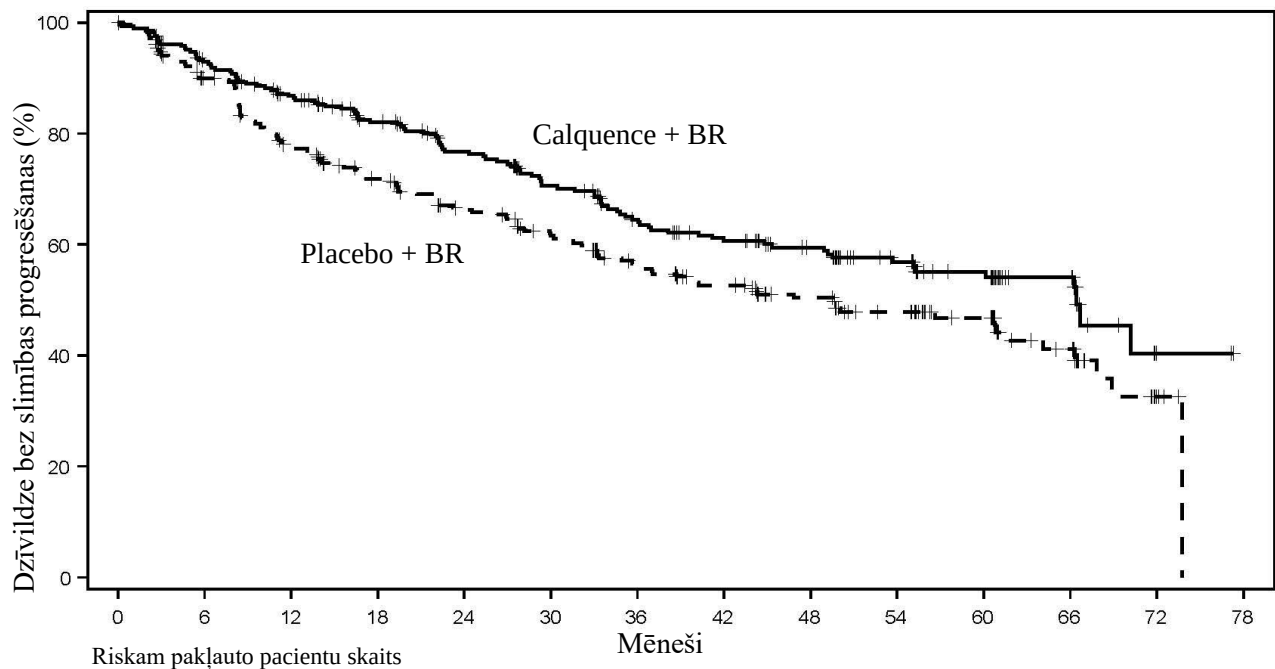
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS atbilstoši IRC vērtējumam		
Mediāna (95% TI)	66,4 (55,1; NN)	49,6 (36,0; 64,1)
RA (95% TI) (stratificēti)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p vērtība‡	0,0160	
ORR atbilstoši IRC vērtējumam		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% TI	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p vērtība	0,2196	-

TI = Ticamības koeficients, CR = pilnīga reakcija, PR = daļēja reakcija, NE = nav novērtējams

*Stratifikācija atbilstoši stratifikācijas faktoriem randomizācijas laikā: ģeogrāfiskais reģions (Ziemeļamerika, Rietumeiropa, cits) un vērtējums vienkāršotajā MIPI skalā (zems risks [no 0 līdz 3], vidējs risks [no 4 līdz 5], augsts risks [no 6 līdz 11]) saskaņā ar datiem, kas apkopoti, izmantojot IXRS. Aprēķins balstīts uz stratificētu Koksas (Cox) proporcionālo risku modeli risku attiecībai (95% TI).

[‡]Aprēķināts, izmantojot stratificētu log-rangu testu p vērtībai.

4. attēls. PFS Kaplan-Meier līkne atbilstoši IRC vērtējumam starp pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL (pētījums ECHO)



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

Pacienti ar MCL, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapiju

Calquence drošums un efektivitāte MCL tika novērtēta atklātā, daudzcentru, vienas grupas 2. fāzes pētījumā (ACE-LY-004), kurā piedalījās 124 iepriekš ārstēti pacienti. Visi pacienti saņēma Calquence 100 mg iekšķīgi divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuri iepriekš bija ārstēti ar BTK vai BCL-2 inhibitoriem. Primārais mērķa kritērijs bija pētnieka novērtētais kopējais atbildes reakcijas līmenis (ORR) atbilstoši Lugāno ne-Hodžkina limfomas (NHL) klasifikācijai. Atbildes reakcijas ilgums (DoR) bija papildu iznākuma rādītājs. Efektivitātes rezultāti galīgajā (54 mēnešu) analizē ir parādīti 15. tabulā.

Galīgajā analizē vidējais vecums bija 68 (diapazons no 42 līdz 90) gadi, 79,8% bija vīrieši un 74,2% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnēji 92,8% pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Vidējais laiks kopš diagnozes noteikšanas bija 46,3 mēneši, un vidējais iepriekšējo ārstēšanu skaits bija 2 (diapazons no 1 līdz 5), tostarp 17,7% ar iepriekšēju cilmes šūnu transplantāciju. Visizplatītākie iepriekšējie režīmi bija uz CHOP balstīti (51,6%) un ARA-C (33,9%). Sākotnēji 37,1% pacientu bija vismaz viens audzējs ar garāko diametru ≥ 5 cm, 72,6% audzējs bija infitrējies ārpus limfmezgliem, tostarp 50,8% ar kaulu smadzeņu iesaistīšanos. Vienkāršotais MIPI rādītājs (kas ietver vecumu, ECOG rādītāju un sākotnējo laktātdehidrogenāzes un balto šūnu skaitu) bija vidējs 43,5% un augsts 16,9% pacientu.

15. tabula. ORR and DoR in (ACE-LY-004) pacientiem ar MCL 54 mēnešu galīgajā analīzē

	Pētnieka novērtējums 54 mēnešu analīzē N=124 n (%) (95% CI*)
Kopējā atbildes reakcija (ORR)	
Kopējā atbildes reakcija	101 (81.5%) (73.5, 87.9)
Pilna atbildes reakcija	59 (47.6%) (38.5, 56.7)
Daļēja atbildes reakcija	42 (33.9%) (25.6, 42.9)
Nevar tikt novērtēts [†]	3 (2.4%) (0.5, 6.9)
Atbildes reakcijas ilgums (DoR)	
Mediāna (mēneši)	28.6 (17.5, 39.1)
TI=Ticamības intervāls *95% precīzs binominālais ticamības intervāls. [†]Ietver personas, kurām nav veikts atbilstošs slimības novērtējums pēc sākotnējā stāvokļa.	

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Calquence visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B limfocītu jaunveidojumu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta ACP-5862 farmakokinētiku (FK) pētīja veselām pētāmajām personām un pacientiem ar B šūnu ļaundabīgām slimībām. Akalabrutinibam piemīt proporcionalitāte devai un gan akalabrutinibam, gan ACP-5862 ir gandrīz lineāra FK devu diapazonā no 75 mg līdz 250 mg. Populācijas FK modelēšana liecina, ka akalabrutiniba un ACP-5862 farmakokinētika pacientiem ar dažādiem B šūnu ļaundabīgiem audzējiem ir līdzīga. Lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem (tai skaitā HLL), ģeometriskais vidējais līdzsvara koncentrācijas laukums zem plazmas koncentrācijas un laika attiecības līknes (AUC_{24h}) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) katru dienu akalabrutinibam bija attiecīgi 1679 ng•h/ml un 438 ng/ml, bet ACP-5862 – attiecīgi 4166 ng•h/ml un 446 ng/ml.

Ir pierādīts, ka Calquence tabletes un Calquence kapsulas ir bioekvivalentas. Calquence tabletes satur akalabrutiniba maleātu, akalabrutiniba sāls formu, kam ir augstāka šķīdība pie augstas pH vērtības nekā akalabrutiniba bāzei, kas ir Calquence kapsulu aktīvais saturs. Tādējādi Calquence tabletēm ir labāka uzsūkšanās, ja tās tiek kombinētas ar skābi reducējošiem līdzekļiem.

Uzsūkšanās

Laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija 0,2-3,0 stundas akalabrutinibam un 0,5-4,0 stundas ACP-5862. Calquence absolūtā biopieejamība bija 25%.

Uztura ietekme uz akalabrutinibu

Veselām pētāmām personām vienreizējas akalabrutiniba tabletes 100 mg devas lietošana kopā ar treknu, kalorijām bagātu maltīti (aptuveni 918 kalorijas, 59 gramu ogļhidrātu, 59 gramu tauku un 39 gramu olbaltumvielu), neietekmēja vidējo AUC salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Rezultātā C_{max} pazeminājās par 54%, un T_{max} pagarinājās par 1-2 stundām.

Izkliede

Atgriezeniski ar cilvēka plazmas proteīniem saistījās 99,4% akalabrutiniba un 98,8% ACP-5862. *In vitro* vidējā attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā bija 0,8 akalabrutinibam un 0,7 ACP-5862. Akalabrutiniba vidējais līdzsvara koncentrācijas izkļiedes tilpums (V_{ss}) bija aptuveni 34 l.

Biotransformācija/metabolisms

In vitro akalabrutinibu galvenokārt metabolizē CYP3A enzīmi un mazākā mērā notiek konjugācija ar glutatīonu un amīda hidrolīze. ACP-5862 tika identificēts kā nozīmīgs metabolīts plazmā, kura metabolisms tālāk notika galvenokārt CYP3A mediētas oksidācijas veidā, un ģeometriskā vidējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 2-3 reizes lielāka nekā akalabrutiniba iedarbība. Vērtējot BTK inhibīciju, ACP-5862 ir par aptuveni 50% vājāks nekā akalabrutinibs.

In vitro pētījumi liecina, ka akalabrutinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 vai UGT2B7, un maz ticams, ka tas ietekmēs šo CYP enzīmu substrātu klīrensu.

In vitro pētījumi liecina, ka ACP-5862 klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 vai UGT2B7, un maz ticams, ka tas ietekmēs šo CYP enzīmu substrātu klīrensu.

Mijiedarbība ar transportproteīniem

In vitro pētījumi liecina, ka akalabrutinibs un ACP-5862 ir P-gp un BCRP substrāti. Tomēr ir maz ticams, ka lietošana vienlaicīgi ar BCRP inhibitoriem izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību. Lietojot vienlaicīgi ar OATP1B1/1B3 inhibitoru (600 mg rifampīna, viena deva), akalabrutiniba C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 1,2 un 1,4 reizes ($N=24$, veselas pētāmās personas), kas nav klīniski nozīmīgi.

Akalabrutinibs un ACP-5862 klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 un MATE2-K. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā akalabrutinibs var inhibēt zarnu BCRP, bet ACP-5862 var inhibēt MATE1 (skatīt 4.5. apakšpunktu). Klīniski nozīmīgā koncentrācijā akalabrutinibs neinhibē MATE1, bet ACP-5862 neinhibē BCRP.

Eliminācija

Pēc vienas perorālas akalabrutiniba tabletes 100 mg devas lietošanas akalabrutiniba ģeometriski vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 1,4 stundas. Aktīvā metabolīta ACP-5862 $t_{1/2}$ bija 6,6 stundas.

Pacientiem ar B šūnu ļaundabīgām slimībām akalabrutiniba vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 134 l/h un ACP-5862 – 22 l/h.

Pēc vienas radioaktīvi iezīmētas [^{14}C]-akalabrutiniba 100 mg devas lietošanas veselām pētāmām personām 84% devas atklāja fecēs un 12% devas atklāja urīnā, mazāk nekā 2% devas izdalījās neizmainīta akalabrutiniba veidā.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums (> 18 gadu), dzimums, rase (baltā rase, afroamerikāņi) un ķermeņa masas klīniski nozīmīgi neietekmēja akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta ACP-5862 FK.

Pediatriskā populācija

Calquence farmakokinētikas pētījumi pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Akalabrutinibs minimāli tiek izvadīts caur nierēm. Farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, 408 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 60 līdz 89 ml/min/1,73 m² aprēķinot pēc MDRD), 109 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 30 līdz 59 ml/min/1,73 m²) salīdzinājumā ar 192 pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ 90 ml/min/1,73 m² vai lielāks) nenovēroja klīniski nozīmīgas FK atšķirības.

Akalabrutiniba farmakokinētika nav raksturota pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFA mazāks par 29 ml/min/1,73 m²) vai nieru darbības traucējumiem, kuriem nepieciešama dialīze. Pacientus, kuriem kreatinīna līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza iestādē pieņemto NAR, neiekļāva klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Akalabrutinibs tiek metabolizēts aknās. Specifiskos aknu darbības traucējumu pētījumos salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām aknu darbība ir normāla (n=6), akalabrutiniba iedarbība (AUC) pētāmām personām ar viegliem (n=6) (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (n=6) (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (n=8) (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 1,9, 1,5 un 5,3 reizes lielāka. Tomēr pētāmām personām grupā ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija būtiski izmainīti marķieri, kas raksturo zāļu eliminācijas kapacitāti, tādēļ vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme šajā pētījumā, iespējams, nebija pietiekami novērtēta. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pētāmām personām ar viegliem (n=79) vai vidēji smagiem (n=6) aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis 1,5-3 reizes virs NAR un jebkāda ASAT vērtība) nenovēroja klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību (n=613) (kopējais bilirubīns un ASAT zem NAR) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

Akalabrutiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitāte/mutagenitāte/fototoksicitāte

Akalabrutinibs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas testā, *in vitro* hromosomu aberāciju testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā.

Pamatojoties uz fototoksicitātes testiem, izmantojot 3T3 šūnu līniju *in vitro*, tiek uzskatīts, ka akalabrutinibam ir zems fototoksicitātes risks cilvēkiem.

Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām, lietojot visu līmeņu devas, novēroja mikroskopiskas minimālas vai vieglas izmaiņas aizkuņģa dziedzerī (asiņošana/pigments/iekaisums/fibroze salīnās). Līdz 6 mēnešiem ilgos pētījumos ar žurkām, lietojot 30 mg/kg dienā – devu, kuru lietojot nenovēro nevēlamu ietekmi (*NOAEL; No Observed Adverse Effect level*) – novēroja nelielas vai vidēji smagas atrades nierēs bez nevēlamas ietekmes (tubulāru bazofiliju, tubulāru reģenerāciju un iekaisumu). Vidējā iedarbība (AUC), lietojot *NOAEL*, žurku tēviņiem un mātītēm ir attiecīgi 0,6x un 1x lielāka nekā klīniskā iedarbība, lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā. Zemākais devu līmenis, kuru lietojot novēro nelabvēlīgu ietekmi (*LOAEL; Adverse Observed Effect Level*) – atgriezenisku ietekmi uz nierēm (vidēji smaga kanāliņu deģenerācija) un aknām (atsevišķu hepatocītu nekroze), ilgstošas lietošanas pētījumā ar žurkām bija 100 mg/kg dienā, un iedarbības robeža bija 4,2 reizes lielāka, nekā klīniskā iedarbība, lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā. Deviņus mēnešus ilgos pētījumos ar suņiem *NOAEL* bija 10 mg/kg dienā, kas atbilst 3 reizes lielākai iedarbībai nekā klīniskā AUC, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Suņiem, lietojot 30 mg/kg dienā (9 reizes lielāka iedarbība nekā klīniskā AUC), novēroja minimālu nieru kanāliņu deģenerāciju, nelielu liesas masas samazināšanos un īslaicīgu minimālu vai nelielu eritrocītu masas samazināšanos un ALAT un SF līmeņa paaugstināšanos. Toksisku ietekmi uz sirdi žurkām (miokarda asiņošana, iekaisums, nekroze) un suņiem (perivaskulārs/vaskulārs iekaisums) novēroja tikai dzīvniekiem, kuri nomira klīniskajos pētījumos, lietojot devas, kas pārsniedz maksimālo panesamo devu (*MTD; maximum tolerated dose*). Iedarbība žurkām un suņiem ar kardiālām izmaiņām bija attiecīgi vismaz 6,8 un 25 reizes lielāka par klīnisko AUC. Sirds izmaiņu atgriezeniskumu nav iespējams novērtēt, jo šīs izmaiņas novēroja tikai tad, ja devas pārsniedza *MTD*.

Reproduktīvā toksikoloģija

Žurku tēviņiem vai mātītēm ietekmi uz fertilitāti nenovēroja, ja iedarbība attiecīgi 10 vai 9 reizes pārsniedza klīnisko AUC, lietojot ieteicamo devu.

Ja iedarbība aptuveni 9 reizes pārsniedza AUC pacientiem, lietojot ieteicamo devu 100 mg divreiz dienā, grūsnām žurkām nenovēroja ietekmi uz embriofetālo attīstību un izdzīvošanu. Divos reprodukcijas pētījumos ar žurkām novēroja distociju (grūtu/ilgstošu atnešanos), ja iedarbība bija > 2,3 reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība, lietojot 100 mg divreiz dienā. Žurku augļu plazmā apstiprināja akalabrutiniba un tā aktīvā metabolīta klātbūtni. Akalabrutinibs un tā aktīvais metabolīts bija laktējošu žurku pienā.

Embriofetālā pētījumā ar grūsnām trušu mātītēm novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos, ja iedarbība bija mātītei toksiska, kas 2,4 reizes pārsniedz cilvēka AUC, lietojot ieteicamo devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze (E463)
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Kopovidons
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Vidējas virknes triglicerīdi
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

8 vai 10 apvalkotās tabletes alumīnija/alumīnija blisteros ar saules/mēness simboliem. Kastītēs ir 56 vai 60 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 5. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija; kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Calquence 100 mg cietās kapsulas
acalabrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg akalabrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Kapsulas norīt veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1479/001 56 cietās kapsulas
EU/1/20/1479/002 60 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

calquence

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CALQUENCE 100 mg kapsulas
acalabrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Saules/mēness simbols

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 100 MG TABLETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Calquence 100 mg apvalkotās tabletes
acalabrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg akalabrutiniba (akalabrutiniba maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Tabletes norīt veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1479/003 56 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1479/004 60 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

calquence

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CALQUENCE 100 mg tabletes
acalabrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Saules/mēness simbols

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Calquence 100 mg cietās kapsulas *acalabrutinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Calquence un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Calquence lietošanas
3. Kā lietot Calquence
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Calquence
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Calquence un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Calquence

Calquence ir zāles vēža ārstēšanai.

- Calquence satur aktīvo vielu akalabrutinibu.
- Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitoriem.

Kādam nolūkam Calquence lieto

Calquence lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku limfocitāri leikēmiju (HLL).

HLL ir leikocītu, ko sauc par B limfocītiem (jeb B šūnām), vēzis. Šīs šūnas ir daļa no imūnās sistēmas (organisma aizsardzības).

Calquence lieto mantijas šūnu limfomas (MŠL) ārstēšanai pieaugušajiem.

MŠL ir ļaundabīga asins sistēmas vēža veids, kas skar limfmezglus.

Kā Calquence darbojas

Calquence darbojas, bloķējot BTK – olbaltumvielu organismā, kas palīdz šīm vēža šūnām augt un izdzīvot. Bloķējot BTK, Calquence palīdz nonāvēt vēža šūnas un var mazināt to skaitu, tādējādi palēninot slimības gaitas pasliktināšanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Calquence darbojas vai kādēļ šīs zāles ir Jums parakstītas, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

2. Kas Jums jāzina pirms Calquence lietošanas

Nelietojiet Calquence šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret akalabrutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Calquence lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Calquence lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums jebkad ir bijusi neparasta zilumu veidošanās vai asiņošana vai arī Jūs lietojat kādas zāles, kas Jums paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- Jums ir infekcija (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- Jums nesen bija vai tiek plānota operācija. Ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Calquence pirms un pēc medicīniskas, ķirurģiskas vai stomatoloģiskas procedūras;
- Jums jebkad ir bijis B hepatīts (aknu infekcija), jo Calquence var izraisīt B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos un tādēļ Jūsu ārsts novēros, vai neatjaunojas šīs infekcijas pazīmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- Jums ir vai jebkad ir bijusi neritmiska sirdsdarbība (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jauns bojājums vai mainās kāda ādas apvidus izskats, jo Jums ir augsts ādas vēža risks, skatīt 4. punktu. Izmantojiet aizsarglīdzekļus pret saules starojumu un regulāri pārbaudiet ādu.

Ārsts ārstēšanas laikā pēc nepieciešamības pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Calquence

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, īpaši ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai – piemēram, klaritromicīnu;
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai – piemēram, posakonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu;
- ketokonazolu – zāles Kušinga sindroma ārstēšanai (stāvoklis, kad organismā tiek sintezēts pārāk daudz hormona kortizola);
- zāles HIV infekciju ārstēšanai – piemēram, indinavīru un ritonavīru;
- zāles C hepatīta ārstēšanai – piemēram, telaprevīru;
- rifampicīnu – antibiotikas bakteriālu infekciju (tuberkulozes) ārstēšanai;
- zāles migrēnas ārstēšanai – ergotamīnu;
- zāles zema nātrija līmeņa asinīs ārstēšanai – konivaptānu;
- zāles augsta cukura līmeņa asinīs ārstēšanai – metformīnu;
- zāles orgānu atgrūšanas novēršanai – ciklosporīnu;
- zāles krampju lēkmju vai epilepsijas ārstēšanai – piemēram, karbamazepīnu un fenitoīnu;
- pimoīdu – zāles, ko lieto Tureta sindroma gadījumā (stāvokli, kas raksturīgs ar patvaļīgām kustībām un vārdu un skaņu izsaucieniem);
- divšķautņu asinszāli – augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai;

- teofilīnu – zāles sēkšanas, elpas trūkuma un saspringuma sajūtas krūtīs ārstēšanai;
- zāles kuņģa skābes sekrēcijas mazināšanai:
 - antacīdus, piemēram, kalcija karbonātu. Lietojiet Calquence 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc šo zāļu lietošanas;
 - histamīna-2 receptora blokatorus, piemēram, ranitidīnu un famotidīnu. Lietojiet Calquence 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc šo zāļu lietošanas;
 - protonu sūkņa inhibitorus, piemēram, omeprazolu. Izvairieties no šo zāļu lietošanas Calquence lietošanas laikā;
- metotreksātu – zāles, ko lieto, lai ārstētu tādas slimības kā reimatoīdais artrīts, psoriāze un čūlainais kolīts, kuras izraisa imūnās sistēmas nepareiza darbība.
 - Šīs zāles jālieto vismaz 6 stundas pirms vai pēc Calquence lietošanas.

Zāles, kas paaugstina asiņošanas risku

Calquence var veicināt asiņošanu. Informējiet savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja lietojat citas zāles, kas paaugstina asiņošanas risku:

- antiagregantus (zāles, kas kavē asiņu recēšanu) piemēram, acetilsalicilskābi vai klopidoģrelu;
- antikoagulantus jeb asiņu šķīdinātājus, piemēram, varfarīnu vai enoksaparīnu.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Calquence lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo Calquence var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Calquence terapijas laikā un 2 dienas pēc pēdējās Calquence devas lietošanas. Nav zināms, vai Calquence izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Calquence ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Taču, ja Calquence lietošanas laikā jūtat reiboni, vājumu vai esat noguris, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Calquence satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Calquence

Calquence Jums parakstīs tikai ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā. Vienmēr lietojiet Calquence tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Atkarībā no tā, kāda veida vēzis Jums ir, Calquence var lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.

Cik daudz jālieto

- Parastā deva ir viena kapsula (100 mg) divreiz dienā. Lietojiet devas ar aptuveni 12 stundu starplaiku.

Kā lietot

- Norijiet kapsulu veselu, uzdzerot ūdeni, aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Nekošļājiet, neizšķīdiniet un neatveriet kapsulas, jo tad var mainīties ātrums, ar kādu zāles nokļūst organismā.

- Jūs varat lietot Calquence ēšanas laikā vai starp maltītēm.
- Paskatoties uz blisteri, Jūs varat pārbaudīt, kad Jūs pēdējo reizi lietojāt Calquence kapsulu. Attēli uz blistera palīdzēs Jums lietot devu pareizā laikā — ar sauli ir apzīmēta rīta deva, un ar mēnesi ir apzīmēta vakara deva.

Ja esat lietojis Calquence vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Calquence vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet līdzi kapsulas un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot devu

- Ja pagājušas mazāk nekā 3 stundas pēc ierastā devas lietošanas laika, lietojiet izlaisto devu nekavējoties. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Ja kopš ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 3 stundas, izlaidiet nelietoto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu Calquence devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Calquence lietošanu un sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko pirmās palīdzības nodaļu, ja Jums ir kāds no šādiem simptomiem

Ļoti biežas nopietnas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana. Iespējamie simptomi ir melnas fēces vai fēces ar asins piejaukumu, sārts vai brūns urīns, deguna asiņošana, asinsizplūdumi, negaidīta asiņošana, asiņu vemšana vai atklepošana, reibonis, apjukums;
- infekcijas. Iespējamās pazīmes ir drudzis, drebuļi, vājuma sajūta vai apjukums, klepus, elpas trūkums [pneimoniya, **ļoti bieža blakusparādība** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), vai *Aspergillus* infekcija, **retāka blakusparādība** (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)].

Biežas nopietnas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- ātra sirdsdarbība, sirds pārsitieni, vājš vai nevienmērīgs pulss, reibonis, ģībšanas sajūta, diskomforta sajūta krūtīs vai elpas trūkums (pazīmes, kas liecina par sirds ritma traucējumiem, kas pazīstami kā priekškambaru mirdzēšana vai plandīšanās).
- drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana, apjukums, elpas trūkums, krampji, neregulāra sirdsdarbība, tumšs vai duļķains urīns, neparasta noguruma sajūta vai muskuļu vai locītavu sāpes. Šie var būt audzēja sabrukšanas sindroma simptomi – stāvoklis, ko izraisa strauja vēža šūnu sadalīšanās.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- muskuļu vai locītavu sāpes;
- galvassāpes;
- izsitumi;
- nogurums, vājums vai enerģijas trūkums;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums (reta vai apgrūtināta vēdera izeja), caureja (bieža vai šķidra vēdera izeja);

- eritrocītu skaita samazināšanās, neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaita samazināšanās vai šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt, (trombocītu) skaita samazināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- reibonis;
- galvassāpes, spiediena sajūta acīs, degunā vai vaigu apvidū (sinusīts);
- kakla iekaisums un iesnas (nazofaringīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija (sāpes vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā);
- Calquence lietošanas laikā var rasties jauns audzējs, tai skaitā ādas vēzis (skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Calquence lietošanas");
- herpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu (aspartāta aminotransferāzes un alanīna aminotransferāzes) līmenis asins izmeklējumos (lietojot kombinācijā ar noteiktām zālēm);
- bronhīts;
- drudzis, drebuļi, vājums, apjukums, slikta dūša un ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte) – tās var būt atkal aktīva B hepatīta (aknu infekcijas) pazīmes;
- plaušu iekaisums (pneimonīts).

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta iešana vai redzes zudums – šīs pazīmes var liecināt par nopietnu infekciju smadzenēs (progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju jeb PML);
- limfocitoze (palielināts limfocītu, leukocītu veida, skaits).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Calquence

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera folijas un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Calquence satur

Aktīvā viela ir akalabrutinibs. Katra cietā kapsula satur 100 mg akalabrutiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- Kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, daļēji preželatīnizēta kukurūzas ciete, magnija stearāts (E470b) un nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu “Calquence satur nātriju”).
- Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un indigo karmīns (E132).
- Apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un amonija hidroksīds.

Calquence ārējais izskats un iepakojums

Calquence ir 20 mm liela cieta želatīna kapsula ar dzeltenu korpusu, zilu vāciņu un melnu apzīmējumu “ACA 100 mg”.

Calquence ir iepakots alumīnija blisteros pa 6 vai 8 cietām kapsulām. Katrā kastītē ir 56 vai 60 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

Francija

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Calquence 100 mg apvalkotās tabletes *acalabrutinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Calquence un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Calquence lietošanas
3. Kā lietot Calquence
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Calquence
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Calquence un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Calquence

Calquence ir zāles vēža ārstēšanai.

- Calquence satur aktīvo vielu akalabrutinību.
- Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitoriem.

Kādam nolūkam Calquence lieto

Calquence lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku limfocitāri leikēmiju (HLL).

HLL ir leikocītu, ko sauc par B limfocītiem (jeb B šūnām), vēzis. Šīs šūnas ir daļa no imūnās sistēmas (organisma aizsardzības).

Calquence lieto mantijas šūnu limfomas (MŠL) ārstēšanai pieaugušajiem.

MŠL ir ļaundabīga asins sistēmas vēža veids, kas skar limfmezglus.

Kā Calquence darbojas

Calquence darbojas, bloķējot BTK – olbaltumvielu organismā, kas palīdz šīm vēža šūnām augt un izdzīvot. Bloķējot BTK, Calquence palīdz nonāvēt vēža šūnas un var mazināt to skaitu, tādējādi palēninot slimības gaitas pasliktināšanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Calquence darbojas vai kādēļ šīs zāles ir Jums parakstītas, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

2. Kas Jums jāzina pirms Calquence lietošanas

Nelietojiet Calquence šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret akalabrutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Calquence lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Calquence lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums jebkad ir bijusi neparasta zilumu veidošanās vai asiņošana vai arī Jūs lietojat kādas zāles, kas Jums paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- Jums ir infekcija (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- Jums nesen bija vai tiek plānota operācija. Ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Calquence pirms un pēc medicīniskas, ķirurģiskas vai stomatoloģiskas procedūras;
- Jums jebkad ir bijis B hepatīts (aknu infekcija), jo Calquence var izraisīt B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos un tādēļ Jūsu ārsts novēros, vai neatjaunojas šīs infekcijas pazīmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- Jums ir vai jebkad ir bijusi neritmiska sirdsdarbība (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jauns bojājums vai mainās kāda ādas apvidus izskats, jo Jums ir augsts ādas vēža risks, skatīt 4. punktu. Izmantojiet aizsarglīdzekļus pret saules starojumu un regulāri pārbaudiet ādu.

Ārsts ārstēšanas laikā pēc nepieciešamības pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Calquence

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, īpaši ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai – piemēram, klaritromicīnu;
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai – piemēram, posakonazolu, itraconazolu, vorikonazolu;
- ketokonazolu – zāles Kušinga sindroma ārstēšanai (stāvoklis, kad organismā tiek sintezēts pārāk daudz hormona kortizola);
- zāles HIV infekciju ārstēšanai – piemēram, indinavīru un ritonavīru;
- zāles C hepatīta ārstēšanai – piemēram, telaprevīru;
- rifampicīnu – antibiotikas bakteriālu infekciju (tuberkulozes) ārstēšanai;
- zāles migrēnas ārstēšanai – ergotamīnu;
- zāles zema nātrija līmeņa asinīs ārstēšanai – konivaptānu;
- zāles augsta cukura līmeņa asinīs ārstēšanai – metformīnu;
- zāles orgānu atgrūšanas novēršanai – ciklosporīnu;
- zāles krampju lēkmju vai epilepsijas ārstēšanai – piemēram, karbamazepīnu un fenitoīnu;
- pimoziādu – zāles, ko lieto Tureta sindroma gadījumā (stāvokli, kas raksturīgs ar patvaļīgām kustībām un vārdu un skaņu izsaucieniem);

- divšķautņu asinszāli – augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai;
- teofilīnu – zāles sēkšanas, elpas trūkuma un saspringuma sajūtas krūtīs ārstēšanai;
- metotreksātu – zāles, ko lieto, lai ārstētu tādas slimības kā reimatoīdais artrīts, psoriāze un čūlainais kolīts, kuras izraisa imūnās sistēmas nepareiza darbība.
 - Šīs zāles jālieto vismaz 6 stundas pirms vai pēc Calquence lietošanas.

Ar Calquence tabletēm varat lietot kuņģa skābi samazinošas zāles, piemēram, antacīdus (kalcijs karbonāts), histamīna-2 receptora blokatorus (ranitidīnu un famotidīnu) un protonu sūkņa inhibitorus (omeprazolu).

Zāles, kas paaugstina asiņošanas risku

Calquence var veicināt asiņošanu. Informējiet savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja lietojat citas zāles, kas paaugstina asiņošanas risku:

- antiagregantus (zāles, kas kavē asiņu recēšanu) piemēram, acetilsalicilskābi vai klopidoģrelu;
- antikoagulantus jeb asiņu šķīdinātājus, piemēram, varfarīnu vai enoksaparīnu.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Calquence lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo Calquence var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Calquence terapijas laikā un 2 dienas pēc pēdējās Calquence devas lietošanas. Nav zināms, vai Calquence izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Calquence ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Taču, ja Calquence lietošanas laikā jūtat reiboni, vājumu vai esat noguris, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Calquence satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Calquence

Calquence Jums parakstīs tikai ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā. Vienmēr lietojiet Calquence tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Atkarībā no tā, kāda veida vēzis Jums ir, Calquence var lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.

Cik daudz jālieto

- Parastā deva ir viena tablete (100 mg) divreiz dienā. Lietojiet devas ar aptuveni 12 stundu starplaiku.

Kā lietot

- Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni, aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet, neizšķīdiniet vai nedaliet tabletes.
- Jūs varat lietot Calquence ēšanas laikā vai starp maltītēm.

- Paskatoties uz blistera, Jūs varat pārbaudīt, kad Jūs pēdējo reizi lietojāt Calquence tableti. Attēli uz blistera palīdzēs Jums lietot devu pareizā laikā — ar sauli ir apzīmēta rīta deva, un ar mēnesi ir apzīmēta vakara deva.

Ja esat lietojis Calquence vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Calquence vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet līdzi tabletes un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot devu

- Ja pagājušas mazāk nekā 3 stundas pēc ierastā devas lietošanas laika, lietojiet izlaisto devu nekavējoties. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Ja kopš ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 3 stundas, izlaidiet nelietoto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu Calquence devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Calquence lietošanu un sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko pirmās palīdzības nodaļu, ja Jums ir kāds no šādiem simptomiem:

Ļoti biežas nopietnas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana. Iespējamie simptomi ir melnas fēces vai fēces ar asins piejaukumu, sārts vai brūns urīns, deguna asiņošana, asinsizplūdumi, negaidīta asiņošana, asiņu vemšana vai atklepošana, reibonis, apjukums;
- infekcijas. Iespējamās pazīmes ir drudzis, drebuļi, vājuma sajūta vai apjukums, klepus, elpas trūkums [pneimoniya, **ļoti bieža blakusparādība** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), vai *Aspergillus* infekcija, **retāka blakusparādība** (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)].

Biežas nopietnas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- ātra sirdsdarbība, sirds pārsitieni, vājš vai nevienmērīgs pulss, reibonis, gēbšanas sajūta, diskomforta sajūta krūtīs vai elpas trūkums (pazīmes, kas liecina par sirds ritma traucējumiem, kas pazīstami kā priekškambaru mirdzēšana vai plandīšanās).
- drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana, apjukums, elpas trūkums, krampji, neregulāra sirdsdarbība, tumšs vai duļķains urīns, neparasta noguruma sajūta vai muskuļu vai locītavu sāpes. Šie var būt audzēja sabrukšanas sindroma simptomi – stāvoklis, ko izraisa strauja vēža šūnu sadalīšanās.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- muskuļu vai locītavu sāpes;
- galvassāpes;
- izsitumi;
- nogurums, vājums vai enerģijas trūkums;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums (reta vai apgrūtināta vēdera izeja), caureja (bieža vai šķidra vēdera izeja);

- eritrocītu skaita samazināšanās, neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaita samazināšanās vai šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt, (trombocītu) skaita samazināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- reibonis;
- galvassāpes, spiediena sajūta acīs, degunā vai vaigu apvidū (sinusīts);
- kakla iekaisums un iesnas (nazofaringīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija (sāpes vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā);
- Calquence lietošanas laikā var rasties jauns audzējs, tai skaitā ādas vēzis (skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Calquence lietošanas");
- herpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu (aspartāta aminotransferāzes un alanīna aminotransferāzes) līmenis asins izmeklējumos (lietojot kombinācijā ar noteiktām zālēm);
- bronhīts;
- drudzis, drebuļi, vājums, apjukums, slikta dūša un ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte) – tās var būt atkal aktīva B hepatīta (aknu infekcijas) pazīmes;
- plaušu iekaisums (pneimonīts).

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta iešana vai redzes zudums – šīs pazīmes var liecināt par nopietnu infekciju smadzenēs (progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju jeb PML);
- limfocitoze (palielināts limfocītu, leukocītu veida, skaits).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Calquence

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera folijas un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Calquence satur

Aktīvā viela ir akalabrutinibs. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg akalabrutiniba (akalabrutiniba maleāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodols: mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), mazaizvietota hidroksipropilceluloze (E463) un nātrija stearilfumarāts (skatīt 2. punktu “Calquence satur nātriju”).
- Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), kopovidons, titāna dioksīds (E171), makrogols, vidējas virknes triglicerīdi, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Calquence ārējais izskats un iepakojums

Calquence ir oranža, 7,5 x 13 mm, ovāla, abpusēji izliekta tablete, kuras vienā pusē ir iespiests “ACA 100”, bet otrā puse ir gluda.

Calquence ir iepakots alumīnija blisteros ar 8 vai 10 apvalkotajām tabletēm. Uz katra blistera ir saules/mēness simboli, lai palīdzētu ieņemt devu pareizajā laikā — saule rīta devai un mēness vakara devai. Gan saules, gan mēness blisteri satur tās pašas zāles. Katrā kastītē ir 56 vai 60 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

Francija

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>