

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Calquence 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține acalabrutinib 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă tare (capsulă).

Capsulă cu corp de culoare galbenă și capac de culoare albastră, de mărimea 1 (20 mm), inscripționată cu „ACA 100 mg” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).

Intervalul de administrare a dozelor de Calquence este de aproximativ 12 ore.

În cazul administrării schemelor terapeutice în asociere, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului al fiecărui medicament pentru informații referitoare la dozele recomandate (pentru detalii privind schemele terapeutice în asociere, vezi pct. 5.1).

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab

Tratamentul cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Tratamentul cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).

Calquence trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.

Atunci când Calquence este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

Calquence trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m² se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m², pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.

Ajustarea dozelor

Reacții adverse

Recomandările privind modificarea dozelor de Calquence în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 la pacienții cărora li se administrează Calquence în monoterapie, Calquence în asociere cu obinutuzumab sau Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab sunt prezentate în tabelul 1.

Recomandările privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 la pacienții cărora li se administrează Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
Trombocitopenie de gradul 4		
Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	A treia	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Calquence.

*Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 5.0.

Tabelul 2. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse de grad $\geq 3^*$ la pacienții tratați cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină [†]	Modificarea dozei de Calquence
Neutropenie	În cazul neutropeniei de grad 3 sau 4 [‡] : se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea Calquence dacă neutropenia de grad 4 durează mai mult de 7 zile. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic, (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a patra apariție a reacției adverse.
Trombocitopenie	În cazul trombocitopeniei de grad 3 sau 4: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea	Se va întrerupe administrarea Calquence în cazul apariției trombocitopeniei de grad 3 cu sângerare semnificativă sau trombocitopeniei de grad 4. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină [†]	Modificarea dozei de Calquence
	bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	(la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] În cazul apariției celei de-a treia reacții adverse de trombocitopenie cu sângerare semnificativă se va întrerupe definitiv administrarea Calquence. Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a patra apariție a reacției adverse.
Altă toxicitate hematologică de grad 4 [§] sau toxicitate de grad 3 care nu poate fi tratată	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a patra apariție a reacției adverse.
Toxicitate non-hematologică de grad 3 sau mai mare	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 1 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea Calquence în doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a treia apariție a reacției adverse.

*Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versiunea 4.03.

[†]În cazul în care nu au fost prezentate anumite toxicități în acest tabel, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului bendamustină.

[‡]Se va lua în considerare administrarea factorilor de creștere mieleizi înainte de ajustarea dozelor de bendamustină.

[§]Limfopenia de grad 4 este o reacție adversă așteptată în urma administrării tratamentului cu bendamustină și rituximab. Pot fi efectuate modificări ale dozelor doar dacă medicul investigator consideră aceste modificări ca fiind importante clinic, precum în cazul apariției infecțiilor recurente.

[¶]Dozele pot fi crescute la valorile inițiale conform deciziei medicului investigator dacă pacientul tolerează doze reduse pentru ≥ 4 săptămâni.

Pentru informații suplimentare privind tratamentul toxicităților vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului fiecărui medicament administrat în asociere cu Calquence.

Interacțiuni

În tabelul 3 sunt prezentate recomandările cu privire la utilizarea Calquence concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A și cu medicamente care reduc secreția acidului gastric (vezi pct. 4.5).

Tabelul 3. Utilizarea concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A și cu medicamente care reduc secreția acidului gastric

	Medicamentul administrat concomitent	Recomandări privind utilizarea Calquence
Inhibitori CYP3A	Inhibitor puternic al CYP3A	Utilizarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acești inhibitori se vor utiliza pe termen scurt (cum ar fi anti-infecțioasele, utilizate până la șapte zile), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt.
	Inhibitor moderat al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozelor. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse în cazul administrării de inhibitori moderați ai CYP3A.
	Inhibitor ușor al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Inductori ai CYP3A	Inductor puternic al CYP3A	Utilizarea concomitentă trebuie evitată.
Medicamente ce reduc secreția de acid gastric	Inhibitori de pompă de protoni	Utilizarea concomitentă trebuie evitată.
	Antagoniști ai receptorilor histaminergici H2	Calquence trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) administrarea unui antagonist al receptorilor histaminergici H2.
	Medicamente antiacide	Intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore.

Doze omise

Dacă pacientul omite să-și administreze o doză de Calquence și au trecut mai mult de 3 ore de la momentul programat pentru administrare, pacientul trebuie instruit să ia următoarea doză conform schemei terapeutice obișnuite. Nu trebuie administrată o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la pacienți cu insuficiență renală. Studiile clinice cu Calquence au inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). Trebuie menținută o hidratare adecvată și nivelurile serice ale creatininei trebuie monitorizate periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30ml/min) se va administra Calquence numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții dializați (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasificarea Child-Pugh clasa A, Clasificarea Child-Pugh clasa B sau valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valori ale AST). Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie atent monitorizați pentru semne de toxicitate. Nu se recomandă utilizarea Calquence la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasificarea Child-Pugh clasa C sau valori ale bilirubinei totale de >3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST) (vezi pct. 5.2).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Calquence la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Calquence este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5). Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente au apărut evenimente hemoragice majore, inclusiv hemoragii gastro-intestinale sau la nivelul sistemului nervos central, unele dintre acestea având consecințe letale. Aceste evenimente au survenit la pacienți cu, dar și fără trombocitopenie. Per ansamblu, evenimentele de sângerare au fost de tip mai puțin sever, cum ar fi apariția echimozelor și peteșiilor (vezi pct. 4.8).

Mecanismul de la baza evenimentelor de sângerare nu este bine înțeles.

Pacienții tratați cu agenți antitrombotici pot fi expuși unui risc crescut de apariție a hemoragiilor. Dacă este necesar din punct de vedere medical, se recomandă prudență în administrare concomitent cu medicamente antitrombotice și trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară a pacienților pentru apariția eventualelor semne de sângerare. Warfarina sau alți inhibitori ai vitaminei K nu trebuie administrați concomitent cu Calquence.

În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu Calquence timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție.

Infecții

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente au apărut cazuri de infecții grave (bacteriene, virale sau fungice), inclusiv evenimente letale. Aceste infecții au apărut preponderent în absența neutropeniei, infecția neutropenică fiind raportată la 10,1% dintre pacienții care au primit tratament în monoterapie și la 26,8% dintre pacienții care au primit tratamentul asociat. Au fost înregistrate cazuri de infecții determinate de reactivarea virusului hepatitic B (VHB) și a virusului herpes zoster (VHZ), cazuri de aspergiloză și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.8).

Reactivare virală

S-au raportat cazuri de reactivare virală a hepatitei B la pacienții cărora li se administra Calquence. Înainte de inițierea tratamentului cu Calquence trebuie determinat statusul serologic al virusului hepatitic B (VHB). Dacă pacienții sunt pozitivi la testul serologic pentru hepatita B, înainte de a începe tratamentul trebuie consultat un medic specialist în hepatologie și pacientul trebuie monitorizat și gestionat conform standardelor medicale locale pentru a se preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), inclusiv cazuri letale, după administrarea Calquence în contextul utilizării anterioare sau concomitente a unei terapii imunosupresoare. Medicii trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial al pacienților cu semne sau simptome noi sau agravate de natură neurologică, cognitivă sau comportamentală. Dacă se suspicionează LMP, trebuie efectuate evaluările diagnostice corespunzătoare și tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt până la excluderea LMP. Dacă există orice suspiciune, se recomandă trimiterea pacientului la neurolog în vederea efectuării de teste diagnostice adecvate pentru LMP, inclusiv RMN, de preferință cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru prezența ADN-ului viral al JC și trebuie avută în vedere repetarea evaluărilor neurologice.

În cazul pacienților cu risc crescut de infecții oportuniste trebuie avut în vedere tratamentul profilactic în conformitate cu standardul de îngrijire. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și tratați după cum este adecvat din punct de vedere medical.

Citopenii

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente au fost înregistrate citopenii de gradul 3 sau 4, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie apărute în cursul tratamentului. Valorile hemoleucogramei trebuie monitorizate după cum este indicat din punct de vedere medical (vezi pct. 4.8).

A doua malignitate primară

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente a apărut și a doua malignitate primară, inclusiv cancere cutanate sau non-cutanate. Cazurile de cancer cutanat au fost frecvent raportate. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare (vezi pct. 4.8).

Fibrilație atrială

În rândul pacienților cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente au apărut cazuri de fibrilație atrială/flutter atrial. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor (de exemplu, palpitații, amețeală, sincopă, durere toracică, dispnee) de fibrilație atrială și flutter atrial, cu efectuarea unei ECG atunci când este indicat medical (vezi pct. 4.5 și 4.2). La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu Calquence, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât Calquence.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost raportat în cazul administrării Calquence. Pacienții la risc pentru SLT (de exemplu, prezența masei tumorale mari la momentul inițial) trebuie evaluați pentru un potențial risc de SLT și trebuie monitorizați atent conform indicațiilor clinice.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Boala interstițială pulmonară (BIP)/pneumonita a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab pentru LCM. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor care indică prezența BIP/pneumonită (de exemplu, tuse, dispnee sau hipoxie) și în cazul manifestării BIP/pneumonitei pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice.

Alte medicamente

Administrarea de inhibitori puternici ai CYP3A concomitent cu Calquence poate determina creșterea expunerii la acalabrutinib și, în consecință, creșterea riscului de apariție a toxicităților. Invers, administrarea de inductori ai CYP3A concomitent cu Calquence poate determina scăderea expunerii la acalabrutinib, cu riscul implicit de pierdere a eficacității. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată. Dacă acești inhibitori vor fi utilizați pe termen scurt (cum sunt medicamentele anti-infecțioase administrate până la 7 zile), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt. În cazul în care este administrat un inhibitor moderat al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 4.5). Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului de ineficacitate a tratamentului.

Calquence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acalabrutinib și metabolitul său activ sunt metabolizați preponderent de enzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și ambii constituie substraturi pentru gp-P și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de acalabrutinib

Inhibitori ai CYP3A/gp-P

Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A/gp-P (itraconazol în doză de 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile) a crescut valorile C_{max} și ASC pentru acalabrutinib de 3,9 ori și, respectiv, de 5,0 ori la voluntari sănătoși (N=17).

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A/gp-P trebuie evitată. În cazul în care este necesară utilizarea pe termen scurt a inhibitorilor puternici de CYP3A/gp-P (de exemplu, ketaconazol, conivaptan, claritromicină, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (fluconazol 400 mg în doză unică sau isavuconazol 200 mg în doză repetată timp de 5 zile) la voluntari sănătoși a crescut valorile C_{max} și ASC pentru acalabrutinib de 1,4 până la 2 ori, în timp ce valorile C_{max} și ASC pentru metabolitul activ ACP-5862 au scăzut de 0,65 ori până la 0,88 ori, comparativ cu administrarea acalabrutinib în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de acalabrutinib

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A (rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 9 zile) a scăzut valorile C_{max} și ASC pentru acalabrutinib cu 68% și, respectiv, cu 77% la voluntari sănătoși (N=24).

Administrarea concomitentă cu inductori potenți ai activității CYP3A (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină) trebuie evitată. Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod imprevizibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

Medicamente care scad secreția de acid gastric

Solubilitatea acalabrutinib scade odată cu creșterea pH-ului. Administrarea acalabrutinib concomitent cu un medicament antiacid (carbonat de calciu în doză de 1 g) a scăzut valoarea ASC a acalabrutinib cu 53% la subiecți sănătoși. Administrarea concomitent cu un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol 40 mg timp de 5 zile) a scăzut ASC pentru acalabrutinib cu 43%.

Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H2 (de exemplu, ranitidină sau famotidină). În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore (vezi pct. 4.2). În cazul utilizării de

antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂, Calquence trebuie administrat cu 2 ore înainte de (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.

Din cauza efectului de lungă durată al inhibitorilor de pompă de protoni, este posibil ca decalajul în timp față de momentul administrării dozelor de inhibitori de pompă de protoni să nu elimine riscul de interacțiune cu Calquence și de aceea trebuie evitată administrarea concomitentă (vezi pct. 4.2).

Substanțe active ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de Calquence

Substraturi pentru CYP3A

Pe baza datelor din studiile *in vitro*, nu se poate exclude posibilitatea ca acalabrutinib să inhibe CYP3A4 la nivel intestinal și să crească astfel expunerea la medicamentele-substrat pentru CYP3A4 susceptibile a fi metabolizate de enzimele CYP3A din intestin. Se recomandă prudență în cazul utilizării acalabrutinib concomitent cu medicamente substrat pentru CYP3A4, cu interval terapeutic îngust și care se administrează pe cale orală (precum ciclosporină, ergotamină, pimozidă).

Efectul acalabrutinib asupra medicamentelor substrat pentru CYP1A2

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib induce activitatea CYP1A2. Administrarea acalabrutinib concomitent cu substraturi pentru CYP1A2 (de exemplu, teofilină, cafeină) poate scădea expunerea la aceste medicamente.

Efectele acalabrutinib și ale metabolitului său activ, ACP-5862, asupra sistemelor transportoare de medicamente

Acalabrutinib poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru BCRP (de exemplu, metotrexatul) administrate simultan, prin inhibiția BCRP de la nivel intestinal (vezi pct. 5.2). Pentru a reduce la minimum posibilitatea unei interacțiuni la nivel gastrointestinal (GI), medicamentele substrat pentru BCRP cu administrare pe cale orală și cu interval terapeutic îngust, precum metotrexatul, trebuie administrate cu cel puțin 6 ore înainte sau după acalabrutinib.

ACP-5862 poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru MATE1 (de exemplu, metforminul) administrate simultan, prin inhibiția MATE1 (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați concomitent cu medicamente a căror eliminare depinde de transportorul MATE1 (precum metforminul) trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de modificare a tolerabilității ca urmare a creșterii expunerii la medicația administrată concomitent cu Calquence.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu Calquence.

Sarcina

Nu există date sau există un volum limitat de date privind utilizarea acalabrutinib la femeile gravide. Pe baza rezultatelor din studiile la animale, este posibil să existe un risc pentru făt asociat cu expunerea la acalabrutinib pe durata sarcinii. Au fost observate cazuri de distocie (travaliu dificil sau prelungit) la

șobolan, iar administrarea la femele de iepure gestante s-a asociat cu reducerea creșterii fetale (vezi pct. 5.3).

Calquence nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acalabrutinib se excretă în laptele uman. Nu există date cu privire la efectele acalabrutinib asupra sugarului sau asupra producției de lapte. Prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ a fost depistată în laptele matern al femelelor de șobolan. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Calquence și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Calquence asupra fertilității la om. În cadrul unui studiu non-clinic în care s-a administrat acalabrutinib la șobolani masculi și femele nu au fost observate efecte adverse asupra parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Calquence nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe durata tratamentului cu acalabrutinib au fost raportate stări de oboseală și amețeli, iar pacienții care manifestă aceste simptome trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje decât după dispariția acestora.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Calquence în monoterapie

În rândul celor 1478 pacienți tratați cu Calquence în monoterapie, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse induse de medicament (RAIM), de orice grad au fost infecțiile, diareea, cefaleea, durerea musculo-scheletică, echimozele, tusea, artralgia, fatigabilitatea, greața și erupțiile cutanate tranzitorii. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad ≥ 3 au fost infecțiile, leucopenia, neutropenia, anemia, a doua malignitate primară și trombocitopenia.

Calquence în asociere cu obinituzumab

În rândul celor 223 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu obinituzumab, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost infecțiile, durerea musculo-scheletică, diareea, cefaleea, leucopenia, neutropenia, tusea, fatigabilitatea, artralgia, greața, amețelile și constipația. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad ≥ 3 au fost leucopenia, neutropenia, infecțiile, trombocitopenia și anemia.

Calquence în asociere cu venetoclax

În rândul celor 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost infecțiile, neutropenia, cefaleea, echimozele, diareea și durerea musculo-

scheletică. Cel mai frecvent raportată ($\geq 5\%$) RAIM cu severitate de grad ≥ 3 a fost neutropenia.

Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab

În rândul celor 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost infecțiile, neutropenia, cefaleea, echimozele, diareea, greața și durerea musculo-scheletică. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) RAIM cu severitate de grad ≥ 3 au fost neutropenia și trombocitopenia.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

În rândul celor 297 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost neutropenia, greața, erupția cutanată tranzitorie, diareea, durerea musculo-scheletică, cefaleea, fatigabilitatea, vărsăturile, constipația, anemia și trombocitopenia. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad ≥ 3 au fost neutropenia, erupția cutanată tranzitorie, trombocitopenia, anemia, pneumonia, a doua malignitate primară, hipertensiunea arterială și a doua malignitate primară cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanom.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse induse de medicament (RAIM) identificate în studiile clinice derulate la pacienți cărora li s-a administrat Calquence în monoterapie sau în terapie asociată pentru tratamentul malignităților hematologice sunt prezentate în tabelele următoare. Durata mediană a tratamentului cu Calquence în monoterapie conform datelor cumulate din studii a fost de 38,2 luni. Durata mediană a tratamentului cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab a fost de 28,6 luni. Durata mediană a tratamentului cu Calquence la pacienții tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab a fost de 12,9 luni.

Reacțiile adverse induse de medicament sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente. De asemenea, categoriile corespunzătoare de frecvență pentru fiecare RAIM sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Reacții adverse induse de medicament* la pacienți cu malignități hematologice tratați cu acalabrutinib în monoterapie (N=1478)

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
Infecții și infestări	Infecții la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente (25,8)	1,2
	Pneumonie	Foarte frecvente (15,8)	8,7
	Sinuzită	Foarte frecvente (11,4)	0,4
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente (9,9)	1,8

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
	Bronșită	Frecvente (9,7)	0,6
	Infecții cu virus herpetic [†]	Frecvente (9,1)	0,9
	Rinofaringită	Frecvente (8,3)	0
	Infecții cu Aspergillus [†]	Mai puțin frecvente (0,7)	0,6
	Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (0,4)	0,3
Tumori benigne, maligne și de tip nedeterminat	A doua malignitate primară (ADMP) [†]	Foarte frecvente (17,6)	6,7
	Cancer cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (9,9)	1,4
	ADMP cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (9,7)	5,5
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie [†]	Foarte frecvente (19,4)	17,5
	Anemie [†]	Foarte frecvente (17,1)	9,5
	Trombocitopenie [†]	Foarte frecvente (11,5)	6,2
	Limfocitoză	Mai puțin frecvente (0,5)	0,3
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală	Mai puțin frecvente (0,5)	0,4
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (36,5)	1,2
	Amețeală	Foarte frecvente (13,9)	0,1
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială/flutter atrial [†]	Frecvente (7,4)	2,3
Tulburări vasculare	Echimoze [†]	Foarte frecvente (30,9)	0
	Contuzii	Foarte frecvente (20,7)	0
	Peteșii	Frecvente (8,9)	0
	Echimoze	Frecvente (5,7)	0
	Hemoragie/hematom [†]	Foarte frecvente (16,3)	3,2
	Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente (0,9)	0,7
	Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente (0,1)	0,1
	Hipertensiune arterială [†]	Foarte frecvente (11,9)	4,9
	Epistaxis	Frecvente (8,0)	0,3
	Diaree	Foarte frecvente (36,7)	2,6

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente (21,8)	0,8
	Constipație	Foarte frecvente (15,2)	0,1
	Durere abdominală [†]	Foarte frecvente (14,5)	1,2
	Vărsături	Foarte frecvente (14,0)	0,7
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie [†]	Foarte frecvente (20,3)	0,9
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică [†]	Foarte frecvente (31,9)	1,8
	Artralgie	Foarte frecvente (24,0)	0,9
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente (23,6)	2,0
	Astenie	Frecvente (7,0)	0,9
Investigații diagnostice [§] (constatări bazate pe rezultatele testelor)	Scăderea valorilor hemoglobinei [±]	Foarte frecvente (47,4)	10,8
	Scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) [±]	Foarte frecvente (43,9)	24,0
	Scăderea numărului de trombocite [±]	Foarte frecvente (36,9)	9,5

*Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

[†]Include mai mulți termeni pentru RAIM.

[±]Reprezintă incidența valorilor rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

[§]Prezentate pe grade de severitate CTCAE.

Tabelul 5. Reacții adverse induse de medicament* la pacienții cu malignități hematologice tratați cu acalabrutinib ca terapie asociată (N=1095)

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
ASO MedDRA și Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
Infecții și infestări								

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Infecții ale tractului respirator superior	Foarte frecvente (31,4)	1,8	Foarte frecvente (18,2)	0,3	Frecvente (8,2)	0,3	Frecvente (6,3)	0
Sinuzită	Foarte frecvente (15,2)	0,4	Frecvente (6,4)	0	Frecvente (2,7)	0	Frecvente (2,5)	0
Rinofaringită	Foarte frecvente (13,5)	0,4	Frecvente (5,4)	0	Frecvente (1,4)	0	Frecvente (1,1)	0
Infecții ale tractului urinar	Foarte frecvente (13)	0,9	Foarte frecvente (11,1)	1,7	Frecvente (3,1)	0	Frecvente (6,0)	0,4
Pneumonie	Foarte frecvente (10,8)	5,4	Foarte frecvente (16,2)	8,8	Frecvente (3,8)	1,4	Frecvente (5,3)	3,9
Bronșită	Frecvente (9,9)	0	Frecvente (6,4)	0,3	Frecvente (2,1)	0	Frecvente (2,5)	0
Infecții cu virus herpetic†	Frecvente (6,7)	1,3	Foarte frecvente (12,8)	1,0	Frecvente (4,8)	0	Frecvente (3,5)	0,4
Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0
Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (0,9)	0,1	Frecvente (1,3)	0,3	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0
Infecții cu Aspergillus†	Cu frecvență necunoscută	0	Mai puțin frecvente (0,3)	0,3	Cu frecvență necunoscută	0	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4
Tumori benigne, maligne și de tip nedeterminat								
A doua malignitate primară† (ADMP)	Foarte frecvente (13)	4,0	Foarte frecvente (17,8)	7,4	Frecvente (5,2)	1,7	Frecvente (4,2)	1,8
Cancer cutanat de alt tip decât melanom†	Frecvente (7,6)	0,4	Foarte frecvente (11,1)	2,0	Frecvente (3,1)	0	Frecvente (1,8)	0,4
ADMP cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanom†	Frecvente (6,3)	3,6	Frecvente (9,8)	5,4	Frecvente (2,7)	1,7	Frecvente (2,5)	1,4
Tulburări hematologice și limfatice								
Neutropenie†	Foarte frecvente (31,8)	30	Foarte frecvente (54,9)	50,2	Foarte frecvente (37,1)	32,3	Foarte frecvente (50,4)	46,1

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Trombocitopenie [†]	Foarte frecvente (13,9)	9	Foarte frecvente (22,9)	9,8	Frecvente (5,8)	2,1	Foarte frecvente (12,3)	9,2
Anemie [†]	Foarte frecvente (11,7)	5,8	Foarte frecvente (24,2)	9,4	Frecvente (6,9)	3,8	Frecvente (4,6)	2,1
Limfocitoză	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4	Mai puțin frecvente (0,7)	0	Cu frecvență necunoscută	0	Mai puțin frecvente (0,7)	0,4
Tulburări metabolice și de nutriție								
Sindrom de liză tumorală	Frecvente (1,8)	1,3	Frecvente (1,3)	1,3	Mai puțin frecvente (0,3)	0,3	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4
Tulburări ale sistemului nervos								
Cefalee	Foarte frecvente (43)	0,9	Foarte frecvente (30,3)	1,3	Foarte frecvente (35,1)	1,4	Foarte frecvente (28,2)	0,4
Amețeală	Foarte frecvente (23,8)	0	Foarte frecvente (14,5)	0,7	Frecvente (5,5)	0	Frecvente (6,7)	0
Tulburări cardiace								
Fibrilație atrială/flutter atrial [†]	Frecvente (3,1)	0,9	Frecvente (6,7)	4,0	Mai puțin frecvente (0,7)	0,3	Frecvente (2,1)	0,7
Tulburări vasculare								
Echimoze [†]	Foarte frecvente (38,6)	0	Foarte frecvente (14,1)	0,3	Foarte frecvente (20,6)	0	Foarte frecvente (21,8)	0
Contuzii	Foarte frecvente (27,4)	0	Foarte frecvente (11,1)	0	Foarte frecvente (14,1)	0	Foarte frecvente (16,2)	0
Peteșii	Foarte frecvente (11,2)	0	Frecvente (2,0)	0	Frecvente (4,8)	0	Frecvente (5,3)	0
Echimoze	Frecvente (3,1)	0	Frecvente (3,0)	0,3	Frecvente (2,7)	0	Frecvente (3,9)	0
Hemoragie/hematom [†]	Foarte frecvente (17,5)	1,3	Foarte frecvente (15,5)	1,0	Frecvente (8,9)	0,7	Frecvente (8,5)	1,1
Hemoragie gastro- intestinală	Frecvente (3,6)	0,9	Mai puțin frecvente (0,3)	0	Mai puțin frecvente (0,7)	0,3	Cu frecvență necunoscută	0
Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente (0,9)	0	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Hipertensiune arterială†	Foarte frecvente (13,5)	3,6	Foarte frecvente (12,5)	5,7	Frecvente (4,1)	2,7	Frecvente (3,9)	2,1
Epistaxis	Frecvente (8,5)	0	Frecvente (2,7)	0	Frecvente (1,7)	0	Frecvente (4,2)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale								
Pneumonită±	-	-	Frecvente (2,4)	0,3	-	-	-	-
Tulburări gastro-intestinale								
Diaree	Foarte frecvente (43,9)	4,5	Foarte frecvente (37,4)	3,0	Foarte frecvente (32,6)	1,7	Foarte frecvente (36,3)	1,4
Greață	Foarte frecvente (26,9)	0	Foarte frecvente (42,8)	1,3	Foarte frecvente (14,8)	0	Foarte frecvente (21,8)	0,7
Constipație	Foarte frecvente (20,2)	0	Foarte frecvente (24,6)	1,0	Frecvente (6,5)	0,3	Frecvente (8,1)	0
Vărsături	Foarte frecvente (19,3)	0,9	Foarte frecvente (25,6)	0,7	Frecvente (5,5)	0	Frecvente (6,7)	0
Durere abdominală†	Foarte frecvente (14,8)	1,3	Foarte frecvente (12,1)	2,0	Frecvente (7,9)	1,0	Frecvente (8,1)	0,7
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat								
Erupție cutanată tranzitorie†	Foarte frecvente (30,9)	1,8	Foarte frecvente (39,1)	9,8	Foarte frecvente (12,0)	0,3	Foarte frecvente (16,2)	1,1
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv								
Durere musculo- scheletică†	Foarte frecvente (44,8)	2,2	Foarte frecvente (34,3)	3,7	Foarte frecvente (24,1)	0,7	Foarte frecvente (21,8)	1,1
Artralgie	Foarte frecvente (26,9)	1,3	Foarte frecvente (17,5)	0,7	Foarte frecvente (12,7)	1,0	Foarte frecvente (10,9)	0,4
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare								
Fatigabilitate	Foarte frecvente (30,5)	1,8	Foarte frecvente (29,3)	2,7	Foarte frecvente (14,8)	0,3	Foarte frecvente (14,4)	0
Astenie	Frecvente (7,6)	0,4	Foarte frecvente (10,4)	1,0	Frecvente (4,1)	0	Frecvente (3,2)	0

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Investigații diagnostice [¶]								
Scăderea numărului absolut de neutrofile [§]	Foarte frecvente (57,4)	35	Foarte frecvente (76,8)	56,6	Foarte frecvente (78,0)	38,1	Foarte frecvente (81,7)	53,5
Scăderea numărului de trombocite [§]	Foarte frecvente (46,2)	10,8	Foarte frecvente (69,4)	17,8	Foarte frecvente (42,6)	5,2	Foarte frecvente (54,9)	13,7
Scăderea valorilor hemoglobinei [§]	Foarte frecvente (43,9)	9	Foarte frecvente (79,5)	10,8	Foarte frecvente (34,7)	6,5	Foarte frecvente (45,8)	3,5
Creșterea nivelului alanin aminotransferazei [‡]	-	-	Frecvente (9,1)	4,4	-	-	-	-
Creșterea nivelului aspartat aminotransferazei [‡]	-	-	Frecvente (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

†Include mai mulți termeni pentru RAIM.

±A fost raportat un eveniment advers care a determinat decesul pacientului.

§Reprezintă incidența valorilor rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

¶Prezentate pe grade de severitate CTCAE.

‡Reacție adversă raportată doar la grupul de pacienți tratați cu Calquence + BR din studiul ECHO.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții grave raportate la pacienții tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

În rândul celor 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, infecțiile severe (grad ≥ 3) au fost raportate la 12,4% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19). Infecțiile care au determinat deces au fost raportate la 3,1% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19).

În rândul celor 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, infecțiile grave (grad ≥ 3) au fost raportate la 23,6% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19). Infecțiile care au determinat deces au fost raportate la 5,6% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19).

Întreruperea administrării și reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse

În rândul celor 1478 de pacienți tratați cu Calquence în monoterapie, cazurile de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 14,6% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost pneumonia, trombocitopenia și diareea. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 5,9% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost reactivarea hepatitei B, sepsisul și diareea.

În rândul celor 223 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu obinutuzumab, cazurile de întrerupere a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 10,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost pneumonia, trombocitopenia și diareea. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 6,7% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost neutropenia, diareea și vărsăturile.

În rândul celor 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, cazurile de întrerupere definitivă a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 7,6% dintre pacienți și cazurile de reducere a dozelor de Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 5,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse care au determinat întreruperea definitivă a tratamentului au inclus pneumonia asociată COVID-19 și COVID-19, iar reacția adversă care a determinat reducerea dozelor a fost neutropenia.

În rândul celor 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, cazurile de întrerupere definitivă a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 13,7% dintre pacienți și cazurile de reducere a dozelor de Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 6,3% dintre pacienți. Principalele reacții adverse care au determinat întreruperea definitivă a tratamentului au inclus pneumonia asociată COVID-19 și COVID-19, iar reacția adversă care a determinat reducerea dozelor a fost neutropenia.

În rândul celor 297 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab, cazurile de întrerupere definitivă a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 42,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost COVID-19, pneumonie asociată COVID-19, neutropenie și pneumonie. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 10,1% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au inclus neutropenie și greață.

Vârșnici

Dintre cei 1478 de pacienți din studiile clinice cu Calquence în monoterapie, 42% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 20,6% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 223 de pacienți din studiile clinice cu Calquence ca terapie asociată cu obinutuzumab, 47% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 26% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, 28,9% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 4,5% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, 24% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 6,3% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu acalabrutinib și simptomele supradozajului nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie inițiat tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, cod ATC: L01EL02.

Mecanism de acțiune

Acalabrutinib este un inhibitor selectiv al tirozin kinazei Bruton (*Bruton tyrosine kinase*, TKB). TKB este o moleculă de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (*B-cell antigen receptor*, BCR) și ale receptorilor citokinici. Semnalizarea TKB la nivelul celulelor B are ca rezultat supraviețuirea și proliferarea acestora și este necesară pentru adeziunea, traficul și chemotaxia celulelor.

Acalabrutinib și metabolitul său activ, ACP-5862, formează o legătură covalentă cu un rest de cisteină din situsul activ al TKB, determinând inactivarea ireversibilă a TKB cu interacțiuni minimale în afara țintei (off target).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu malignități de celulă B cărora li s-a administrat acalabrutinib în doză de 100 mg de două ori pe zi, gradul median de ocupare a TKB la starea de echilibru $\geq 95\%$ în sângele periferic a fost menținut timp de 12 ore, având ca rezultat inactivarea TKB pe parcursul intervalului recomandat între administrările dozelor.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul acalabrutinib asupra intervalului QTc a fost evaluat pe 46 de subiecți sănătoși de sex masculin și feminin în cadrul unui studiu clinic, randomizat, dublu-orb, asupra intervalului QT controlat cu placebo și comparator activ. La administrarea în doză supraterapeutică, de 4 ori mai mare decât doza maximă recomandată, Calquence nu a prelungit intervalul QT/QTc într-o măsură relevantă clinic (de exemplu, ≥ 10 ms) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.3).

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienții cu LLC netratată anterior

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab

Siguranța și eficacitatea Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab în LLC netratată anterior a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ELEVATE-TN) la 535 de pacienți. Pacienților li s-a administrat Calquence în asociere cu obinutuzumab, Calquence în monoterapie sau obinutuzumab în asociere cu clorambucil. Studiul ELEVATE-TN a inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani ori peste sau cu vârsta între 18 și 65 de ani și afecțiuni medicale concomitente, iar 27,9% dintre pacienți au avut valori ale ClCr < 60 ml/min. Dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani, 16,1% au avut un scor CIRS-G median de 8. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în 3 brațe de tratament pentru a li se administra

- Calquence în asociere cu obinutuzumab (Calquence+G): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
- Calquence în monoterapie: Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.
- Obinutuzumab în asociere cu clorambucil (GClb): Obinutuzumab și clorambucil au fost administrate timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 1, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Clorambucil în doză de 0,5 mg/kg a fost administrat în zilele 1 și 15 ale ciclurilor 1-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și regiunea geografică (America de Nord și Europa Occidentală versus alte regiuni). După progresia confirmată a bolii, 45 de pacienți randomizați în brațul cu GClb au trecut la tratamentul cu Calquence în monoterapie. Tabelul 6 prezintă rezumativ caracteristicile demografice și caracteristicile bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul 6. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ELEVATE-TN) cu LLC netratată anterior

Caracteristică	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Sex masculin; %	62	62	59,9
Rasă caucaziană; %	91,6	95	93,2
Status de performanță ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	30,5	24,4	30,7
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea $\geq$ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoria citogenetică/FISH; %			
Deleția 17p	9,5	8,9	9
Deleția 11q	17,3	17,3	18,6
Mutația TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV fără mutații	57,5	66,5	65,5
Cariotip complex ($\geq$ 3 anomalii)	16,2	17,3	18,1
Stadiu Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul de tratament cu Calquence+G comparativ cu brațul tratat cu GClb, evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) pe baza criteriilor din 2008 ale Grupului internațional de lucru asupra leucemiei limfocitare cronice (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL), cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă mediană de urmărire de 28,3 luni, SFP evaluată de IRC a indicat o reducere cu 90%, semnificativă statistic, a riscului de progresie a bolii sau deces pentru pacienții cu LLC netratată anterior din brațul cu Calquence+G, comparativ cu pacienții brațului cu GClb. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ELEVATE-TN) la pacienți cu LLC

	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Supraviețuirea fără progresia bolii*			
Număr de evenimente (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PB, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Număr de decese (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Valoare mediană (Î 95%), luni	NA	NA (34,2, NA)	22,6 (20,2, 27,6)
RR [†] (Î 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valoare p	<0,0001	<0,0001	-
Estimare la 24 de luni, % (Î 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Supraviețuirea generală^a			
Număr de decese (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Risc relativ (Î 95%) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)			
RRG, n (%) (Î 95%)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Valoare p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

Î = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial;

*Conform evaluării de către IRC.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale.

^a Mediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament.

Rezultatele privind SFP pentru Calquence în asociere cu sau fără obinutuzumab au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației de pacienți cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 sau IGHV fără mutații), RR aferent SFP pentru Calquence asociat sau nu cu obinutuzumab comparativ cu obinutuzumab plus clorambucil a fost de 0,08 [Î 95% (0,04, 0,15)] și, respectiv, de 0,13 [Î 95% (0,08, 0,21)].

Tabelul 8. Analiza pe subgrupuri a SFP (studiul ELEVATE-TN)

	Calquence în monoterapie			Calquence+G		
	N	Risc relativ	Î 95%	N	Risc relativ	Î 95%
Toți subiecții	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17p						
Da	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)

	Calquence în monoterapie			Calquence+G		
	N	Risc relativ	ÎÎ 95%	N	Risc relativ	ÎÎ 95%
Mutația TP53						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17p sau/și mutația TP53						
Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nu	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Status IGHV						
Cu mutații	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Fără mutații	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
Da	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nu	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Cariotip complex						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nu	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Conform datelor pe durată îndelungată, perioada mediană de urmărire a fost de 58,2 luni pentru brațul de tratament cu Calquence+G, 58,1 luni pentru brațul de tratament cu Calquence și 58,2 luni pentru brațul de tratament cu GClb. Mediana SFP evaluată de investigator nu a fost atinsă în brațele de tratament cu Calquence+G și Calquence în monoterapie și a fost de 27,8 luni în brațul cu GClb. La momentul celei mai recente întreruperi a colectării datelor, un total de 72 de pacienți (40,7%) inițial randomizați în brațul cu GClb au trecut la tratamentul cu Calquence în monoterapie. Mediana supraviețuirii generale nu a fost atinsă în niciun braț de tratament cu un total de 76 de decese: 18 (10,1%) în brațul cu Calquence+G, 30 (16,8%) în brațul cu Calquence în monoterapie și 28 (15,8%) în brațul cu GClb.

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor INV (ELEVATE-TN) la pacienți cu LLC

	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Supraviețuirea fără progresia bolii			
Număr de evenimente (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PB, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)

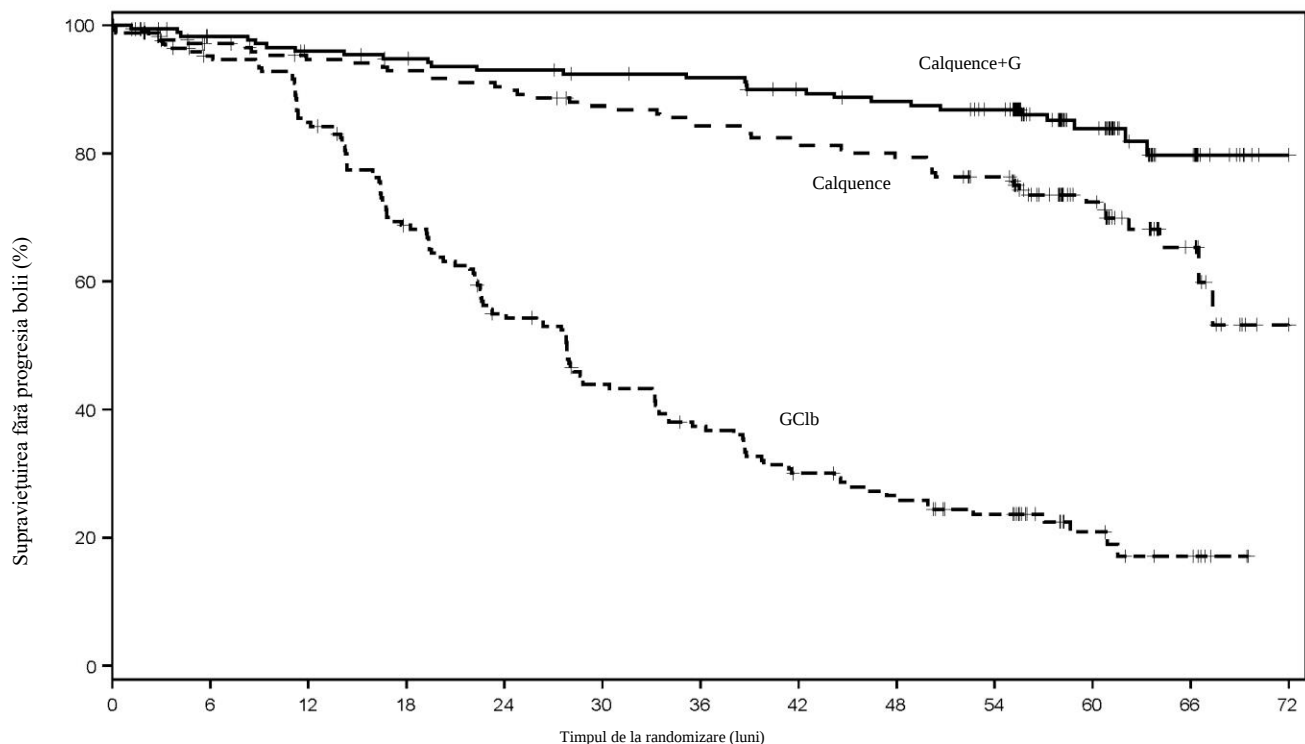
	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Număr de decese (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni*	NA	NA (66,5, NA)	27,8 (22,6, 33,2)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Supraviețuirea generală			
Număr de decese (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

ÎÎ=interval de încredere; RR=risc relativ; NA=nu a fost atinsă

*95% interval de încredere bazat pe estimarea Kaplan-Meier.

†Estimare bazată pe modelul stratificat Cox al riscurilor proporționale pentru riscul relativ (ÎÎ 95%) stratificat în funcție de statusul deleției 17p (da sau nu).

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de INV la pacienții (ELEVATE-TN) cu LLC (populația ITT)



Luna	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

Pacienți cu LLC netratată anterior – terapie cu durată fixă

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Siguranța și eficacitatea Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab în LLC netratată anterior au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, cu design deschis, de fază 3 (AMPLIFY)

la 867 pacienți. Pacienților li s-a administrat Calquence în asociere cu venetoclax, Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab sau chimioimunoterapie la decizia medicului investigator, fie FCR (fludarabină plus ciclofosfamidă plus rituximab) sau BR (bendamustină plus rituximab). AMPLIFY a inclus pacienți cu LLC netratată anterior, fără mutații de tip deleție (17p) sau TP53, care au avut vârsta de 18 ani și peste. Studiul a permis ca pacienții să primească agenți antitrombotici, mai puțin warfarină sau alți antagoniști ai vitaminei K.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în 3 brațe de tratament pentru a li se administra:

- Calquence plus venetoclax (AV): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament, pentru un număr total de 14 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În ziua 1 a ciclului 3, pacienții au inițiat programul de titrare a dozelor de venetoclax cu durată de 5 săptămâni, cu doze începând de la 20 mg, care au crescut săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg administrate o dată pe zi. Venetoclax a fost administrat pentru un număr total de 12 cicluri de tratament. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
- Calquence plus venetoclax plus obinutuzumab (AVO): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament, pentru un număr total de 14 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În ziua 1 a ciclului 3, pacienții au inițiat programul de titrare a dozelor de venetoclax cu durată de 5 săptămâni, cu doze începând de la 20 mg și care au crescut săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg administrate o dată pe zi. Venetoclax a fost administrat pentru un număr total de 12 cicluri de tratament. Obinutuzumab în doză de 1000 mg a fost administrat în ziua 1 sau în ziua 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 1 sau 2), în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
- Chimioimunoterapie la decizia medicului investigator (FCR/BR):
 - Fludarabină plus ciclofosfamidă plus rituximab (FCR): fludarabină (25 mg/m^2) și ciclofosfamidă (250 mg/m^2) au fost administrate în zilele 1-3, până la un maxim de 6 cicluri de tratament. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m^2 în ziua 1 a ciclului 1 și 500 mg/m^2 în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
 - Bendamustină plus rituximab (BR): bendamustină în doză de 90 mg/m^2 a fost administrată în zilele 1 și 2, până la un maxim de 6 cicluri. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m^2 în ziua 1 a ciclului 1 și 500 mg/m^2 în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de vârstă (> 65 de ani sau ≤ 65 de ani), de statusul mutațional IGHV (cu mutație sau fără mutație), de stadiul Rai (cu risc crescut ≥ 3 versus fără risc crescut) și de regiunea geografică (America de Nord și Europa de Vest versus altele). Tabelul 10 prezintă sumarul caracteristicilor demografice și clinice la momentul inițial pentru populația de pacienți din studiu.

Tabelul 10. Caracteristicile inițiale ale pacienților (AMPLIFY) cu LLC netratată anterior

Caracteristică	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Sex masculin; %	61,2	69,2	63,1
Rasă caucaziană; %	91,1	86,7	86,9
Status de performanță ECOG 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Intervalul median de timp de la diagnostic până la randomizare (luni)	28,5	26,1	29,6
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Categoria citogenetică/FISH; %			
Deleție 11q	17,5	19,6	15,9
Cariotip complex (≥ 3 anomalii)	15,5	16,1	14,5
IGHV fără mutații; %	57,4	59,1	59,3
Stadiul Rai; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Obiectivul principal a fost SFP în brațul de tratament AV comparativ cu chimioimunoterapia aleasă de medicul investigator (FCR/BR), evaluată conform IRC pe baza criteriilor din 2018 ale IWCLL. Alte obiective ale eficacității tratamentului au fost SFP în brațul de tratament AVO comparativ cu chimioimunoterapie aleasă de medicul investigator (FCR/BR) și SG atât în brațul de tratament AV comparativ cu chimioimunoterapie aleasă de medicul investigator (FCR/BR), cât și în brațul AVO comparativ cu chimioimunoterapie aleasă de medicul investigator (FCR/BR).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 11. Curba Kaplan-Meier a SFP-IRC este prezentată în figura 2.

Tabelul 11. Rezultatele privind eficacitatea (AMPLIFY) la pacienții cu LLC netratată anterior

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR ^a N=290
Supraviețuirea fără progresia bolii*			
Număr de evenimente (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PB, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Număr de decese (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Valoare mediană (ÎI 95%), luni	NC (51,1; NC)	NC (NC; NC)	47,6 (43,3; NC)
RR [†] (ÎI 95%)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
Valoarea p	0,0038	<0,0001	-
Supraviețuirea globală^b			
Număr de decese (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
RR [†] (ÎI 95%)	0,42 (0,25; 0,70) ^c	0,75 (0,48; 1,16)	-

NC= Nu a putut fi calculat; ÎI= Interval de încredere; PB= Progresia bolii

*Conform evaluării IRC.

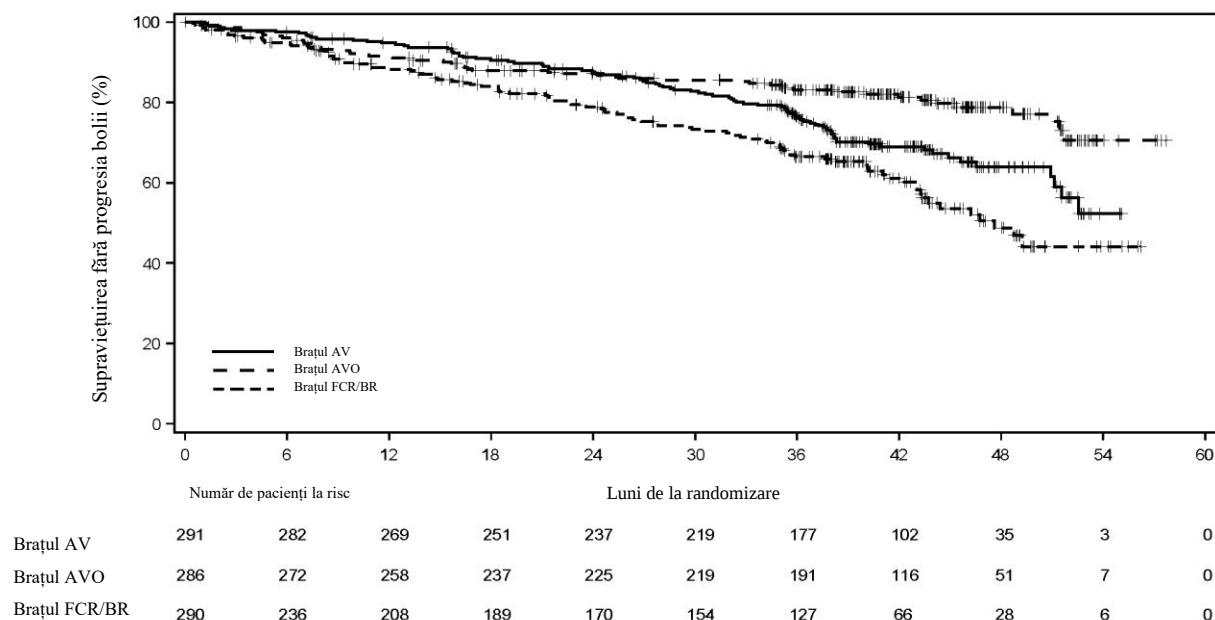
†Conform modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale pentru riscul relativ.

^aConform alegerii medicului investigator, 143 de pacienți au fost planificați să li se administreze FCR și 147 de pacienți să li se administreze BR.

^bDate privind SG la o perioadă de monitorizare suplimentară cu durată de 6 luni de la momentul analizei intermediare ale SFP.

^cValoarea p nu este semnificativă după ajustarea pentru multiplicitate.

Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată conform IRC la pacienții (AMPLIFY) cu LLC netratată anterior (populația ITT)



Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea Calquence în LLC recidivată sau refractară au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ASCEND) la 310 pacienți cărora li se administrase minimum o terapie anterioară care nu includea inhibitori ai BCL-2 (limfomului cu celule B 2 mature) sau inhibitori ai receptorului celulelor B. Pacienților li s-a administrat Calquence în monoterapie sau terapia selectată de investigator fie idelalisib în asociere cu rituximab sau bendamustină în asociere cu rituximab. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra:

- Calquence în doză de 100 mg până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, sau
- La alegerea investigatorului:
 - Idelalisib în doză de 150 mg de două ori pe zi în asociere cu rituximab în doză de 375 mg/m² i.v. în ziua 1 a primului ciclu, apoi în doză de 500 mg/m² i.v. la fiecare două săptămâni până la 4 doze, iar ulterior la intervale de 4 săptămâni până la 3 doze, administrându-se în total 8 perfuzii.
 - Bendamustină în doză de 70 mg/m² (zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 28 de zile) în asociere cu rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, timp de până la 6 cicluri.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și numărul terapiei anterioare (1 până la 3 versus ≥ 4). După progresia confirmată a bolii, 35 de pacienți randomizați la terapia aleasă de investigator fie idelalisib cu rituximab sau bendamustină cu rituximab au trecut la tratamentul cu Calquence. Tabelul 12 prezintă rezumativ caracteristicile demografice și caracteristicile bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul 12. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ASCEND) cu LLC

Caracteristică	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator dintre idelalisib + rituximab și bendamustină + rituximab N=155
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	68 (32-89)	67 (34-90)
Sex masculin; %	69,7	64,5
Rasă caucaziană; %	93,5	91,0
Status de performanță ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	85,3	79,0
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Numărul median de terapii anterioare pentru LLC (interval)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numărul terapiei anterioare pentru LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Categoria citogenetică/FISH; %		
Deleția 17p	18,1	13,5
Deleția 11q	25,2	28,4
Mutația TP53	25,2	21,9
IGHV fără mutații	76,1	80,6
Cariotip complex (≥ 3 anomalii)	32,3	29,7
Stadiu Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Obiectivul principal a fost SFP determinată de IRC pe baza criteriilor IWCLL 2008, cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă de urmărire mediană de 16,1 luni, SFP a indicat o reducere cu 69%, semnificativă statistic, a riscului de deces sau

progresie a bolii pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în tabelul 13. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 3.

Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ASCEND) la pacienți cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	27(17,4)	68 (43,9)
PB, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Număr de decese (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Valoare mediană (Î 95%), luni	NA	16,5 (14,0, 17,1)
RR [†] (Î 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
Valoare p	<0,0001	
Estimare la 15 de luni, % (Î 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Supraviețuirea generală^a		
Număr de decese (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Risc relativ (Î 95%) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)**		
RRG, n (%) (Î 95%)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Valoare p	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durata răspunsului (DR)		
Valoare mediană (Î 95%), luni	NA	13,6 (11,9, NA)

Î = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial; PB = progresia bolii

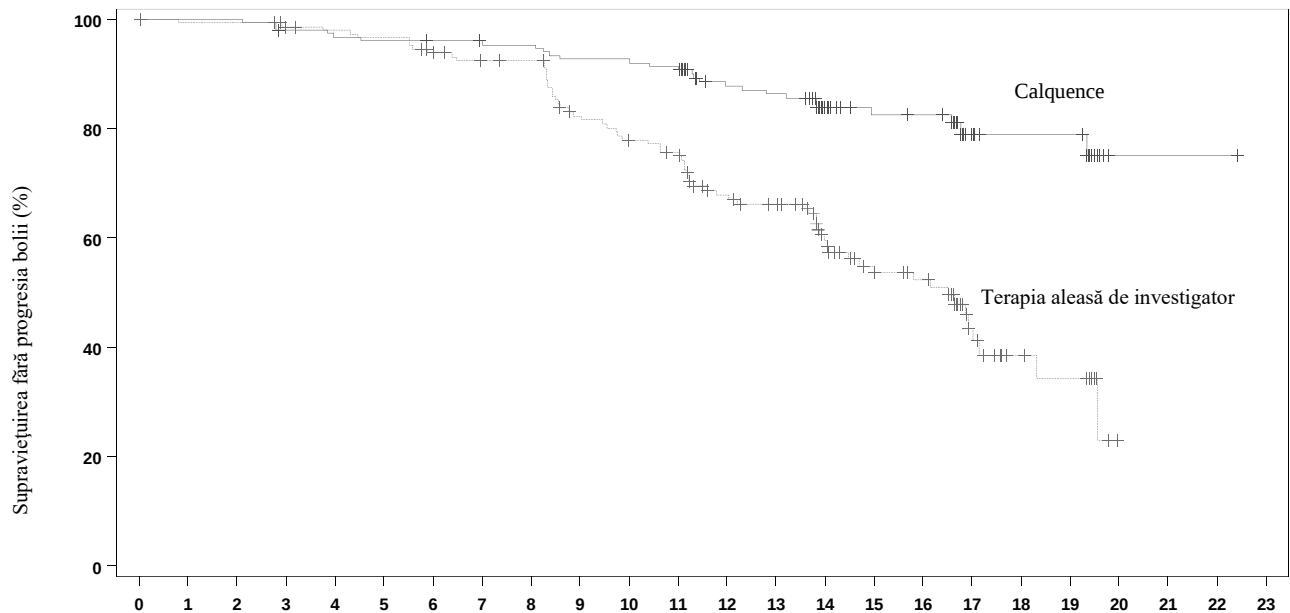
*Conform evaluării IRC

^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P<0,6089 pentru SG.

**RCi și RPn au valori de 0.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

Figura 3. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de IRC la pacienții (ASCEND) cu LLC (populația ITT)



Timpul de la randomizare (luni)

Număr de pacienți la risc																								
Luna	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
Terapia aleasă de investigator	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultatele privind SFP pentru Calquence au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 și IGHV fără mutații), RR pentru SFP a fost de 0,27 [Î 95% (0,17, 0,44)].

Tabelul 14. Analiza pe subgrupuri a SFP conform evaluării IRC (studiul ASCEND)

	Calquence în monoterapie		
	N	Risc relativ	Î 95%
Toți subiecții	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17p			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Nu	127	0,33	
Mutația TP53			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Nu	113	0,33	
Del 17p sau mutație TP53			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Nu	108	0,36	
Status IGHV			
Cu mutații	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Fără mutații	118	0,32	

	Calquence în monoterapie		
	N	Risc relativ	IÎ 95%
Del 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Nu	116	0,31	
Cariotip complex			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Nu	97	0,23	

Conform evaluării investigatorului la analiza finală, cu o perioadă mediană de urmărire de 46,5 luni pentru Calquence și de 45,3 luni pentru IR/BR, a fost observată o reducere cu 72% a riscului de progresie a bolii sau deces pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Mediana SFP evaluată de investigator nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Calquence și a fost de 16,8 luni în brațul cu IR/BR. Rezultatele cu privire la eficacitate conform evaluărilor investigatorului (INV) sunt prezentate în tabelul 15. Curba Kaplan-Meier pentru SFP conform evaluării INV este prezentată în Figura 4.

Tabelul 15. Rezultatele privind eficacitatea la analiza finală, conform evaluărilor INV la pacienții (ASCEND) cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii*		
Număr de evenimente (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PB, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Număr de decese (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	16,8 (14,1, 22,5)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,28 (0,20, 0,38)	
Supraviețuirea generală ^a		
Număr de decese (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

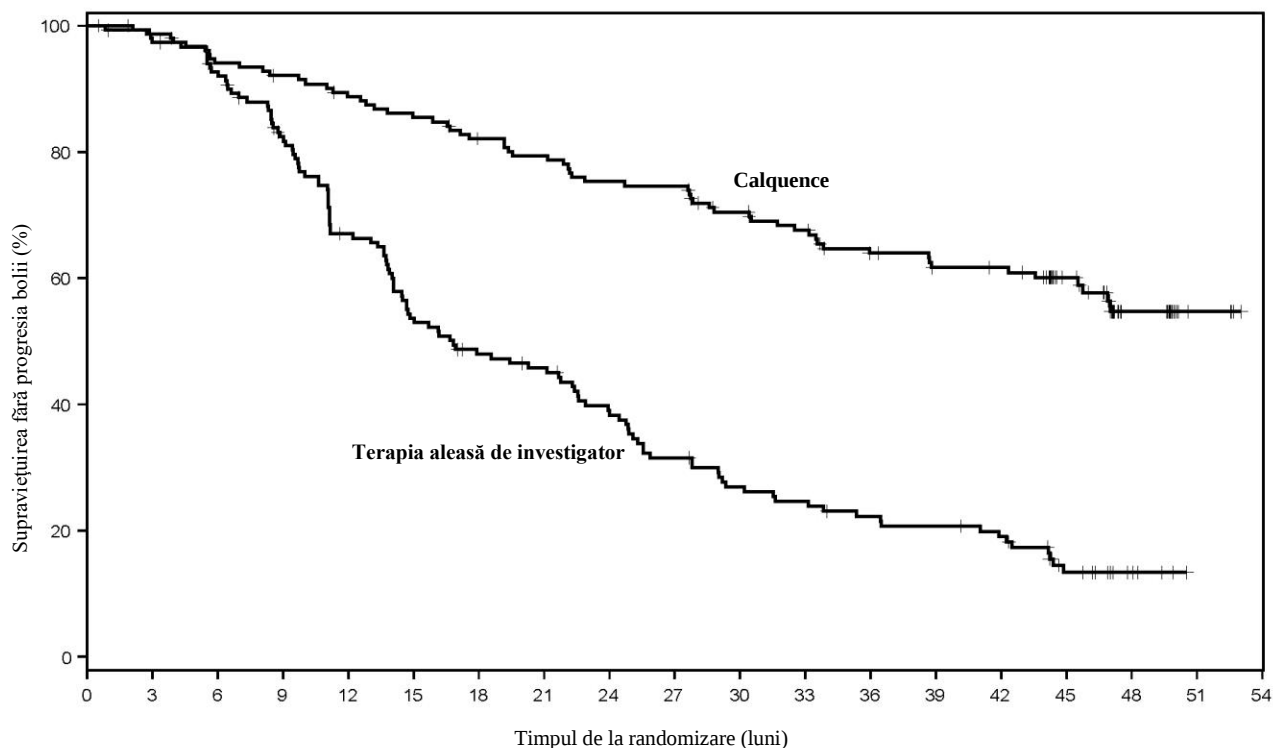
IÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; PB = progresia bolii

*Conform evaluării INV.

^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P=0,0783 pentru SG.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale.

Figura 4. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de INV la analiza finală, la pacienții (ASCEND) cu LLC



Luna	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
Terapia aleasă de investigator	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Rezultatele privind SFP pentru Calquence evaluate de investigator la analiza finală au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt și au fost în concordanță cu analiza primară.

Pacienți cu LCM netratat anterior

Siguranța și eficacitatea Calquence la pacienții cu LCM fără tratament anterior au fost evaluate în studiul ECHO, un studiu randomizat, de fază III, multicentric, dublu orb, controlat cu placebo. Au fost incluși 598 de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste cu diagnostic confirmat de LCM, fără tratament anterior.

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 în două brațe de tratament pentru a li se administra:

- Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (Calquence + BR): s-a administrat Calquence în doze de 100 mg de două ori pe zi în mod continuu începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament. A fost administrată bendamustină în doze de 90 mg/m² intravenos timp de 30 minute în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri; și rituximab în doze de 375 mg/m² intravenos în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri. Calquence + BR a fost administrat pentru maxim 6 cicluri de tratament (tratament de inducție).
- Placebo în asociere cu bendamustină și rituximab (placebo + BR): s-a administrat placebo de două ori pe zi în mod continuu începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament. A fost administrată bendamustină în doze de 90 mg/m² intravenos timp de 30 minute în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri; și rituximab în doze de 375 mg/m² intravenos în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile, pentru un total de

șase cicluri. Placebo + BR a fost administrat pentru maxim 6 cicluri de tratament (tratament de inducție).

S-a administrat Calquence sau placebo în mod continuu până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. După tratamentul de inducție, pacienții care au obținut răspuns (RP sau RC) au primit tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu, până la 12 doze suplimentare, până la ciclul 30 de tratament. Pacienții randomizați pentru a li se administra placebo + BR, la care s-a raportat progresia bolii au fost eligibili pentru a face trecerea în brațul cu Calquence ca monoterapie în doze de 100 mg de două ori pe zi, până la a doua progresie a bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Procesul de randomizare a pacienților a fost stratificat în funcție de regiunea geografică (America de Nord versus Europa de Vest versus Altele) și de scorul Indicelui de Prognostic Internațional simplificat pentru LCM (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) (0-3 versus 4-5 versus 6-11).

Vârsta mediană a pacienților a fost de 71 de ani (65-86), 70,7 % au fost bărbați, 78,3% au fost caucazieni și 93,1% au avut status de performanță ECOG 0-1. Scorul simplificat MIPI a fost scăzut (0-3) la 33,1% dintre pacienți, intermediar (4-5) la 42,8% dintre pacienți și crescut (6-11) la 24,1% dintre pacienți. În total, 37,7% dintre pacienți au prezentat masă tumorală ≥ 5 cm și 86% au prezentat boală în stadiul IV conform clasificării Ann Arbor. Au fost raportate variante agresive ale LCM, precum formele blastoide și pleomorfe la 7,7% și 5,5% dintre pacienți. În total, 47,8% dintre pacienți au avut scor Ki-67 $\geq 30\%$. Caracteristicile inițiale au fost similare în cele două brațe de tratament.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de IRC conform Clasificării Lugano 2014 pentru limfom non-Hodkin (LNH) la pacienții cu LCM netratat anterior. Suplimentar, a fost evaluată de IRC și rata de răspuns global (RRG).

SFP a fost evaluată de IRC la o perioadă mediană de urmărire de 49,8 luni.

Supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă în niciun braț de tratament, cu o perioadă de urmărire suplimentară de 6 luni de la analiza primară a SFP și urmărire mediană de 63,0 luni. Au fost raportate 218 decese: 105 (35,1%) în grupul tratat cu Calquence + BR și 113 (37,8%) în grupul cu administrare de placebo + BR. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul 16. Curbele Kaplan-Meier ale SFP sunt prezentate în figura 5.

Tabelul 16. Rezultate privind eficacitatea la pacienții fără tratament anterior pentru LCM din studiul ECHO

	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
SFP evaluată conform IRC		
Mediana (Î 95%)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
RR (Î 95%) (stratificată)*	0,73 (0,57, 0,94)	
Valorea p [‡]	0,0160	
RRG evaluată conform IRC		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
Î 95%	87,3, 93,8	83,9, 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valoarea p	0,2196	-

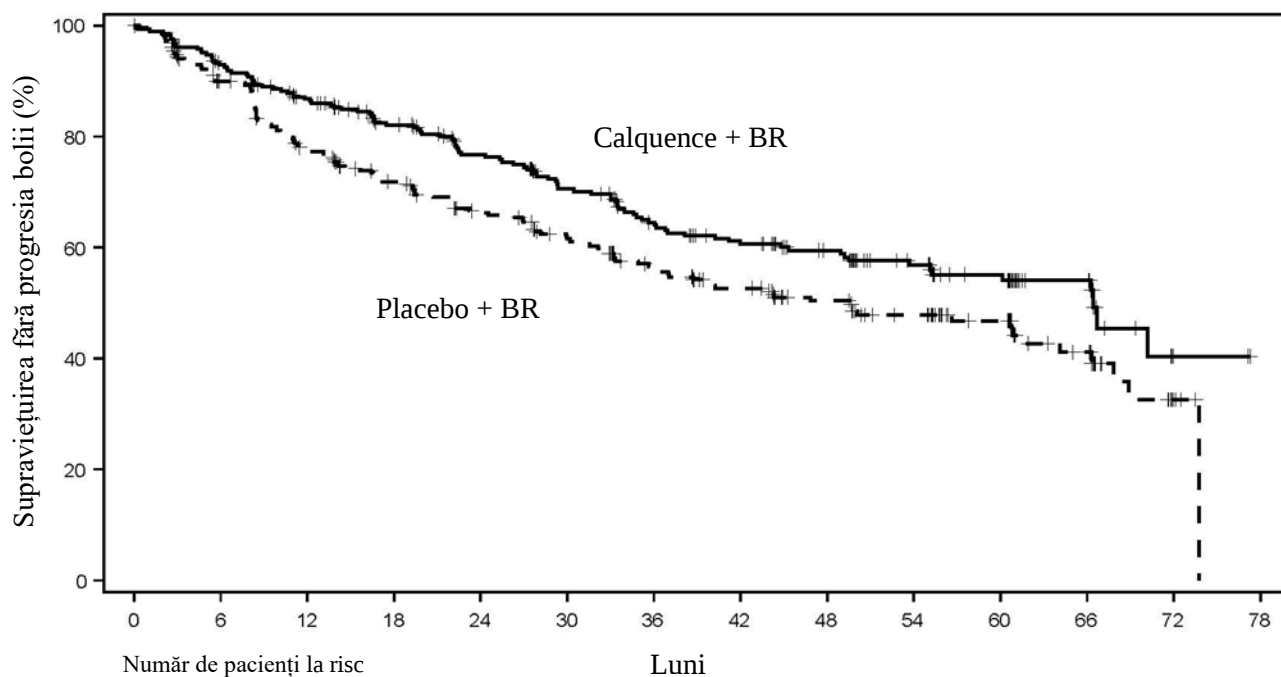
RR = risc relativ, RC = răspuns complet, RP = răspuns parțial, NE = neevaluabil

*Stratificat pe baza factorilor de randomizare: regiune geografică (America de Nord, Europa de Vest, altele) și scorul simplificat MIPI (risc scăzut [între 0 și 3], risc intermediar [între 4 și 5], risc crescut [între 6 și 11], datele fiind colectate cu ajutorul IXRS.

Estimat pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale pentru evaluarea ratei de risc (ÎÎ 95%).

‡Estimat pe baza testului stratificat *log-rank* pentru valoarea p.

Figura 5. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de IRC la pacienții cu LCM fără tratament anterior (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

Pacienți cu LCM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea CALQUENCE la pacienții cu LCM au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II, deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament (ACE-LY-004) care a inclus 124 pacienți tratați anterior. Tuturor pacienților li s-a administrat CALQUENCE pe cale orală, în doză de 100 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Studiul nu a inclus pacienții cărora li se administrase tratament anterior cu inhibitori TKB sau BCL-2. Obiectivul principal a fost rata răspunsului general (RRG) evaluată de investigator conform clasificării Lugano pentru limfomul non-Hodgkin (*non-Hodgkin's lymphoma*, LNH). Un obiectiv suplimentar de evaluare a fost durata răspunsului (DR). Rezultatele eficacității la analiza finală (54 de luni) sunt prezentate în tabelul 17.

La analiza finală, vârsta mediană a fost de 68 de ani (interval 42 – 90 de ani), 79,8% erau bărbați, iar 74,2% erau caucazieni. La momentul inițial, 92,8% dintre pacienți aveau un status al performanței ECOG 0 sau 1. Timpul median de la diagnostic a fost de 46,3 luni iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval 1 - 5), incluzând cei 17,7% dintre pacienții cu transplant anterior de celule stem. Cele mai frecvente scheme de tratament anterioare au avut la bază regimul CHOP (51,6%) și citarabina

(ARA-C) (33,9%). La momentul inițial, 37,1% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră cu diametrul cel mai mare ≥ 5 cm, iar 72,6% aveau implicare extraganglionară, incluzând cei 50,8% dintre pacienții cu afectare a măduvei osoase. Scorul MIPI simplificat (care include vârsta, scorul ECOG și valorile inițiale de lactat dehidrogenază și ale numărului de leucocite) a fost intermediar la 43,5% dintre pacienți și ridicat la 16,9% dintre pacienți.

Tabelul 17. RRG și DR la pacienții cu LCM din studiul ACE-LY-004 la analiza finală de 54 luni

	Evaluarea investigatorului la 54 luni N=124 n (%) (ÎI 95%*)
Rata răspunsului general (RRG)	
Rata răspunsului general	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Răspuns complet	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Răspuns parțial	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Nu poate fi estimată [†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Durata răspunsului (DR)	
Valoarea mediană (luni)	28,6 (17,5; 39,1)
ÎI=interval de încredere *95% interval de încredere binomial exact. †Include subiecți fără nicio evaluare adecvată a bolii după momentul inițial.	

Populația pediatrică

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Calquence la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) acalabrutinib și a metabolitului său activ, ACP-5862, au fost studiate la subiecți sănătoși și la pacienți cu afecțiuni maligne cu celule B. Expunerea la acalabrutinib este proporțională cu doza și atât acalabrutinib, cât și ACP-5862 au o FC aproape liniară la administrarea unor doze cuprinse între 75 și 250 mg. Modelarea FC populațională sugerează că farmacocinetica acalabrutinib și a ACP-5862 este similară la pacienți cu afecțiuni maligne cu celule B diferite. La doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi administrată pacienților cu afecțiuni maligne cu celule B (inclusiv LLC), media geometrică a concentrațiilor plasmatice zilnice la starea de echilibru în funcție de timp (ASC_{24ore}) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) pentru acalabrutinib au fost de 1679 ngxora/ml și, respectiv, de 438 ng/ml, iar pentru ACP-5862 au fost de 4166 ngxora/ml și, respectiv, de 446 ng/ml.

Absorbție

Timul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (T_{max}) a fost de 0,5-1,5 ore pentru acalabrutinib și de 1,0 oră pentru ACP-5862. Biodisponibilitatea absolută a Calquence a fost de 25%.

Efectul alimentelor asupra acalabrutinib

La voluntarii sănătoși, administrarea unei singure doze de 75 mg de acalabrutinib în timpul unei mese hipercalorice și cu conținut ridicat de grăsimi (aproximativ 918 calorii, 59 grame carbohidrați, 59 grame lipide și 39 grame proteine) nu a influențat valorile medii ale ASC comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valorile C_{max} rezultate au scăzut cu 69% și T_{max} a fost decalat cu 1-2 ore.

Distribuție

Proporția legării reversibile de proteinele plasmatiche umane a fost de 99,4% pentru acalabrutinib și de 98,8% pentru ACP-5862. Raportul mediu sânge-plasmă *in vitro* a fost de 0,8 pentru acalabrutinib și de 0,7 pentru ACP-5862. Volumul de distribuție mediu la starea de echilibru (V_{ss}) a fost de aproximativ 34 l pentru acalabrutinib.

Biotransformare/metabolizare

In vitro, acalabrutinib este predominant metabolizat de enzimele CYP3A și în proporție minoră prin conjugarea cu glutation și hidroliză amidică. ACP-5862 a fost identificat ca metabolit principal în plasmă, care ulterior a fost metabolizat în special prin oxidare mediată de CYP3A, cu o medie geometrică a expunerii (ASC) de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât expunerea la acalabrutinib. ACP-5862 are o putere de inhibiție a TKB cu aproximativ 50% mai mică decât cea a acalabrutinibului.

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 sau UGT2B7 la concentrații relevante clinic și probabilitatea ca acesta să afecteze clearance-ul medicamentelor substrat pentru aceste enzime ale CYP este foarte redusă.

Studiile *in vitro* indică faptul că ACP-5862 nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 sau UGT2B7 la concentrații relevante clinic și probabilitatea ca acesta să afecteze clearance-ul medicamentelor substrat pentru aceste enzime ale CYP este foarte redusă.

Interacțiuni cu proteinele transportoare

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib și ACP-5862 sunt substraturi pentru gp-P și BCRP. Cu toate acestea, este improbabil ca administrarea concomitent cu inhibitori ai BCRP să determine interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic. Administrarea concomitent cu un inhibitor al OATP1B1/1B3 (rifampicină în doză unică de 600 mg) a determinat o creștere a valorilor C_{max} și ASC ale acalabrutinib de 1,2 ori și, respectiv, de 1,4 ori (N=24, subiecți sănătoși), ceea ce nu este relevant din punct de vedere clinic.

La administrarea în concentrații relevante clinic, acalabrutinib și ACP-5862 nu inhibă gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 și MATE2-K. Acalabrutinib poate inhiba BCRP de la nivel intestinal, în timp ce ACP-5862 poate inhiba MATE1 la administrarea în concentrații relevante clinic (vezi pct. 4.5). Acalabrutinib nu inhibă MATE1, iar ACP-5862 nu inhibă BCRP la administrarea în concentrații relevante clinic.

Eliminare

După administrarea unei singure doze orale de 100 mg de acalabrutinib, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru acalabrutinib a fost de 1 până la 2 ore. Pentru metabolitul activ ACP-5862, $t_{1/2}$ a fost de aproximativ 7 ore.

Valoarea medie a clearance-ului oral aparent (CL/F) a fost de 134 l/oră pentru acalabrutinib și de 22 l/oră pentru ACP-5862 la toți pacienții cu afecțiuni maligne cu celule B.

După administrarea unei singure doze de 100 mg de acalabrutinib marcate radioactiv [^{14}C] la voluntari sănătoși, 84% din doza administrată a fost recuperată din materiile fecale și 12% din doză a fost recuperată din urină, mai puțin de 2% din doză fiind excretată sub formă de acalabrutinib nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (> 18 ani), sexul, rasa (caucaziană, afro-americană) și greutatea corporală nu au avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii acalabrutinib și a metabolitului său activ, ACP-5862.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu Calquence la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență renală

Acalabrutinib este eliminat în proporție minimală pe cale renală. Nu s-a efectuat niciun studiu farmacocinetic la pacienți cu insuficiență renală.

Pe baza analizei FC populaționale, nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere farmacocinetic între cei 408 de subiecți cu insuficiență renală ușoară (RFG_e între 60 și 89 ml/min/1,73 m², conform estimării prin ecuația MDRD), cei 109 subiecți cu insuficiență renală moderată (RFG_e între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) și cei 192 de subiecți cu funcție renală în parametri normali (RFG_e mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m²). Farmacocinetica acalabrutinib nu a fost caracterizată la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG_e sub 29 ml/min/1,73 m²) sau la cei cu insuficiență renală necesitând tratament prin dializă. Pacienții cu niveluri ale creatininei de 2,5 ori mai mari decât LSVN instituțională nu au fost incluși în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Acalabrutinib este metabolizat pe cale hepatică. În studiile dedicate efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică (IH) comparativ cu pacienți cu funcție hepatică normală (N=6), expunerea la acalabrutinib (ASC) a crescut de 1,9 ori, 1,5 ori și de 5,3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (N=6) (Clasificarea Child-Pugh clasa A), moderată (N=6) (Clasificarea Child-Pugh clasa B) și, respectiv, severă (N=8) (Clasificarea Child-Pugh clasa C). La subiecții din grupul cu IH moderată, modificările markerilor relevanți pentru capacitatea de eliminare a medicamentelor nu au fost însă semnificative, prin urmare este posibil ca efectul insuficienței hepatice moderate să fi fost subestimat în cadrul acestui studiu. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au fost observate diferențe relevante clinic între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (N=79) sau moderată (N=6) (valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST) și cei cu funcție hepatică normală (N=613) (valori ale bilirubinei totale și AST în limitele LSVN) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu acalabrutinib.

Genotoxicitate/mutagenicitate/fototoxicitate

Acalabrutinib nu a fost mutagen în cadrul testului mutației inverse bacteriene, al testului *in vitro* pentru detectarea aberațiilor cromozomiale sau al testului *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece.

Pe baza testelor de fototoxicitate *in vitro* pe linii celulare 3T3, se consideră că acalabrutinib prezintă un risc scăzut de fototoxicitate la om.

Toxicitatea după doze repetate

La șobolani au fost observate modificări microscopice la nivelul pancreasului, minimale până la ușoare ca severitate (hemoragie/pigmenți/inflamație/fibroză în insulele pancreatice) la toate dozele testate. Au fost observate modificări non-adverse, minimale până la ușoare ca severitate, la nivelul rinichilor (bazofilie tubulară, regenerare tubulară și inflamație) în studii cu durata de până la 6 luni în care s-a administrat la șobolani doza maximă fără efecte adverse observabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) de 30 mg/kg și zi. Expunerile medii (ASC) în cazul administrării NOAEL la șobolani masculi și femele corespund unui nivel de 0,6 ori și respectiv 1,0 ori expunerea clinică la doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Doza minimă cu efecte adverse observabile (*Lowest Adverse Observed Effect Level*, LOAEL) la care au fost înregistrate modificări reversibile la nivel renal (degenerare tubulară moderată) și hepatic (necroza hepatocitelor individuale) în studiul pe termen lung la șobolani a fost de 100 mg/kg și zi, și a determinat o expunere de 4,2 ori mai mare decât expunerea cu doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. În studii cu durata de 9 luni efectuate la câini, NOAEL a fost de 10 mg/kg și zi, ceea ce corespunde unei expuneri de 3 ori mai mare decât ASC la doza clinică recomandată. La administrarea unei doze de 30 mg/kg și zi la câini (de 9 ori mai mare decât ASC clinică) au fost observate degenerări tubulare minimale la nivelul rinichilor, scăderi ușoare ale greutateii splinei, scăderi tranzitorii, minimale până la ușoare, ale masei eritrocitare și creșteri ale ALT și ALP. Toxicitățile cardiace la șobolani (hemoragie, inflamație, necroză miocardică) și câini (inflamație perivasculară/vasculară) au fost înregistrate numai la animale decedate pe parcursul studiilor, în contextul administrării de doze mai mari decât doza maximă tolerată (DMT). Expunerile la șobolani și câini asociate cu modificări cardiace au fost cel puțin de 6,8 ori și, respectiv, de 25 ori mai mari decât ASC clinică. Reversibilitatea acestor modificări cardiace nu a putut fi evaluată deoarece acestea au fost observate numai la administrarea unor doze peste DMT.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la șobolani masculi sau femele la expuneri de 10 sau, respectiv, 9 ori mai mari decât ASC clinică la doza recomandată.

Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării și supraviețuirii embrion-fetale la femelele de șobolan gestante, în cazul unor expuneri de aproximativ 9 ori mai mari decât ASC observată la pacienții tratați cu doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. În două studii de evaluare a efectelor asupra reproducerii la șobolani, au fost observate cazuri de distocie (travaliu dificil/prelungit) la expuneri de >2,3 ori mai mari decât expunerea clinică la doza de 100 mg de două ori pe zi. S-a confirmat prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ în plasma fetoșilor de șobolan. Prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ a fost depistată în laptele matern al femelelor de șobolan.

Într-un studiu de toxicitate embrion-fetală pe femele de iepure gestante au fost observate scăderi ale greutateii fetoșilor și întârzieri ale osificării la niveluri de expunere asociate cu toxicitate maternă care au fost de 2,4 ori mai mari decât valorile ASC la om atunci când s-a administrat doza recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidon de porumb parțial pregelatinizat
Stearat de magneziu (E470b)
Amidonglicolat de sodiu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Carmin indigo (E132)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu, cu simbolurile soarelui/lunii, care conțin 6 sau 8 capsule. Cutii a câte 56 sau 60 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 noiembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Calquence 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acalabrutinib 100 mg (sub formă de acalabrutinib maleat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare portocalie, cu dimensiuni de 7,5 x 13 mm, marcate cu ‘ACA 100’ pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).

Intervalul de administrare a dozelor de Calquence este de aproximativ 12 ore.

În cazul administrării schemelor terapeutice în asociere, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului al fiecărui medicament pentru informații referitoare la dozele recomandate (pentru detalii privind schemele terapeutice în asociere, vezi pct. 5.1).

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab

Tratamentul cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Tratamentul cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).

Calquence trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.

Atunci când Calquence este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

Calquence trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m² se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m², pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.

Ajustarea dozelor

Reacții adverse

Recomandările privind modificarea dozelor de Calquence în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 la pacienții cărora li se administrează Calquence în monoterapie, Calquence în asociere cu obinutuzumab sau Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab sunt prezentate în tabelul 1.

Recomandările privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 la pacienții cărora li se administrează Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
Trombocitopenie de gradul 4		
Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	A treia	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Calquence.

*Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 5.0.

Tabelul 2. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse de grad $\geq 3^*$ la pacienții tratați cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină [†]	Modificarea dozei de Calquence
Neutropenie	În cazul neutropeniei de grad 3 sau 4 [‡] : se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea Calquence dacă neutropenia de grad 4 durează mai mult de 7 zile. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic, (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a patra apariție a reacției adverse.
Trombocitopenie	În cazul trombocitopeniei de grad 3 sau 4: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea	Se va întrerupe administrarea Calquence în cazul apariției trombocitopeniei de grad 3 cu sângerare semnificativă sau trombocitopeniei de grad 4. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină [†]	Modificarea dozei de Calquence
	bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	(la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] În cazul apariției celei de-a treia reacții adverse de trombocitopenie cu sângerare semnificativă se va întrerupe definitiv administrarea Calquence. Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a patra apariție a reacției adverse.
Altă toxicitate hematologică de grad 4 [§] sau toxicitate de grad 3 care nu poate fi tratată	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a patra apariție a reacției adverse.
Toxicitate non-hematologică de grad 3 sau mai mare	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 1 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea Calquence. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea Calquence în doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea Calquence la a treia apariție a reacției adverse.

*Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versiunea 4.03.

[†]În cazul în care nu au fost prezentate anumite toxicități în acest tabel, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului bendamustină.

[‡]Se va lua în considerare administrarea factorilor de creștere mieleizi înainte de ajustarea dozelor de bendamustină.

[§]Limfopenia de grad 4 este o reacție adversă așteptată în urma administrării tratamentului cu bendamustină și rituximab. Pot fi efectuate modificări ale dozelor doar dacă medicul investigator consideră aceste modificări ca fiind importante clinic, precum în cazul apariției infecțiilor recurente.

[¶]Dozele pot fi crescute la valorile inițiale conform deciziei medicului investigator dacă pacientul tolerează doze reduse pentru ≥ 4 săptămâni.

Pentru informații suplimentare privind tratamentul toxicităților vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului fiecărui medicament administrat în asociere cu Calquence.

Interacțiuni

În tabelul 3 sunt prezentate recomandările cu privire la utilizarea Calquence concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Tabelul 3. Utilizarea concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A

	Medicamentul administrat concomitent	Recomandări privind utilizarea Calquence
Inhibitori CYP3A	Inhibitor puternic al CYP3A	Utilizarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acești inhibitori se vor utiliza pe termen scurt (cum ar fi anti-infecțioasele, utilizate până la șapte zile), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt.
	Inhibitor moderat al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozelor. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse în cazul administrării de inhibitori moderați ai CYP3A.
	Inhibitor ușor al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozelor.
Inductori ai CYP3A	Inductor puternic al CYP3A	Utilizarea concomitentă trebuie evitată.

Acalabrutinib sub formă de comprimate se poate administra concomitent cu medicamente care reduc secreția de acid gastric (inhibitori de pompă de protoni, antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂, medicamente antiacide), spre deosebire de acalabrutinib sub formă de capsule, care prezintă o absorbție redusă atunci când sunt administrate concomitent cu medicamente care reduc secreția de acid gastric (vezi pct. 4.5).

Doze omise

Dacă pacientul omite să-și administreze o doză de Calquence și au trecut mai mult de 3 ore de la momentul programat pentru administrare, pacientul trebuie instruit să ia următoarea doză conform schemei terapeutice obișnuite. Nu trebuie administrată o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la pacienți cu insuficiență renală. Studiile clinice cu Calquence au inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). Trebuie menținută o hidratare adecvată și nivelurile serice ale creatininei trebuie monitorizate periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra Calquence

numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții dializați (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasificarea Child-Pugh clasa A, Clasificarea Child-Pugh clasa B sau valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valori ale AST). Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie atent monitorizați pentru semne de toxicitate. Nu se recomandă utilizarea Calquence la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasificarea Child-Pugh clasa C sau valori ale bilirubinei totale de >3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST) (vezi pct. 5.2).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Calquence la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Calquence este indicat pentru administrare pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5). Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente au apărut evenimente hemoragice majore, inclusiv hemoragii gastro-intestinale sau la nivelul sistemului nervos central, unele dintre acestea având consecințe letale. Aceste evenimente au survenit la pacienți cu, dar și fără trombocitopenie. Per ansamblu, evenimentele de sângerare au fost de tip mai puțin sever, cum ar fi apariția echimozelor și peteșiilor (vezi pct. 4.8).

Mecanismul de la baza evenimentelor de sângerare nu este bine înțeles.

Pacienții tratați cu agenți antitrombotici pot fi expuși unui risc crescut de apariție a hemoragiilor. Dacă este necesar din punct de vedere medical, se recomandă prudență în administrare concomitent cu medicamente antitrombotice și trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară a pacienților pentru apariția eventualelor semne de sângerare. Warfarina sau alți inhibitori ai vitaminei K nu trebuie administrați concomitent cu Calquence.

În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu Calquence timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție.

Infecții

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente au apărut cazuri de infecții grave (bacteriene, virale sau fungice), inclusiv evenimente letale. Aceste infecții au apărut preponderent în absența neutropeniei, infecția neutropenică fiind raportată la 10,1% dintre pacienții care au primit tratament în monoterapie și la 26,8% dintre pacienții care au primit tratamentul asociat. Au fost înregistrate cazuri de infecții determinate de reactivarea virusului hepatitic B (VHB) și a virusului herpes zoster (VHZ), cazuri de aspergiloză și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.8).

Reactivare virală

S-au raportat cazuri de reactivare virală a hepatitei B la pacienții cărora li se administra Calquence. Înainte de inițierea tratamentului cu Calquence trebuie determinat statusul serologic al virusului hepatitic B (VHB). Dacă pacienții sunt pozitivi la testul serologic pentru hepatita B, înainte de a începe tratamentul trebuie consultat un medic specialist în hepatologie și pacientul trebuie monitorizat și gestionat conform standardelor medicale locale pentru a se preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), inclusiv cazuri letale, după administrarea Calquence în contextul utilizării anterioare sau concomitente a unei terapii imunosupresoare. Medicii trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial al pacienților cu semne sau simptome noi sau agravate de natură neurologică, cognitivă sau comportamentală. Dacă se suspicionează LMP, trebuie efectuate evaluările diagnostice corespunzătoare și tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt până la excluderea LMP. Dacă există orice suspiciune, se recomandă trimiterea pacientului la neurolog în vederea efectuării de teste diagnostice adecvate pentru LMP, inclusiv RMN, de preferință cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru prezența ADN-ului viral al JC și trebuie avută în vedere repetarea evaluărilor neurologice.

În cazul pacienților cu risc crescut de infecții oportuniste trebuie avut în vedere tratamentul profilactic în conformitate cu standardul de îngrijire. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și tratați după cum este adecvat din punct de vedere medical.

Citopenii

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente au fost înregistrate citopenii de gradul 3 sau 4, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie apărute în cursul tratamentului. Valorile hemoleucogramei trebuie monitorizate după cum este indicat din punct de vedere medical (vezi pct. 4.8).

A doua malignitate primară

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente a apărut și a doua malignitate primară, inclusiv cancere cutanate sau non-cutanate. Cazurile de cancer cutanat au fost frecvent raportate. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare (vezi pct. 4.8).

Fibrilație atrială

În rândul pacienților cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente au apărut cazuri de fibrilație atrială/flutter atrial. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor (de exemplu, palpitații, amețeală, sincopă, durere toracică, dispnee) de fibrilație atrială și flutter atrial, cu efectuarea unei ECG atunci când este indicat medical (vezi pct. 4.5 și 4.2). La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu Calquence, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât Calquence.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost raportat în cazul administrării Calquence. Pacienții la risc pentru SLT (de exemplu, prezența masei tumorale mari la momentul inițial) trebuie evaluați pentru un potențial risc de SLT și trebuie monitorizați atent conform indicațiilor clinice.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Boala interstițială pulmonară (BIP)/pneumonita a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab pentru LCM. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor care indică prezența BIP/pneumonită (de exemplu, tuse, dispnee sau hipoxie) și în cazul manifestării BIP/pneumonitei, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice.

Alte medicamente

Administrarea de inhibitori puternici ai CYP3A concomitent cu Calquence poate determina creșterea expunerii la acalabrutinib și, în consecință, creșterea riscului de apariție a toxicităților. Invers, administrarea de inductori ai CYP3A concomitent cu Calquence poate determina scăderea expunerii la acalabrutinib, cu riscul implicit de pierdere a eficacității. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată. Dacă acești inhibitori vor fi utilizați pe termen scurt (cum sunt medicamentele anti-infecțioase administrate până la 7 zile), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt. În cazul în care este administrat un inhibitor moderat al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 4.5). Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului de ineficacitate a tratamentului.

Calquence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acalabrutinib și metabolitul său activ sunt metabolizați preponderent de enzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și ambii constituie substraturi pentru gp-P și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de acalabrutinib

Inhibitori ai CYP3A/gp-P

Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A/gp-P (itraconazol în doză de 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile) a crescut valorile $C_{\max}$ și ASC pentru acalabrutinib de 3,9 ori și, respectiv, de 5,0 ori la voluntari sănătoși (N=17).

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A/gp-P trebuie evitată. În cazul în care este necesară utilizarea pe termen scurt a inhibitorilor puternici de CYP3A/gp-P (de exemplu, ketaconazol, conivaptan, claritromicină, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (fluconazol 400 mg în doză unică sau isavuconazol 200 mg în doză repetată timp de 5 zile) la voluntari sănătoși a crescut valorile $C_{\max}$ și ASC pentru acalabrutinib de 1,4 până la 2 ori, în timp ce valorile $C_{\max}$ și ASC pentru metabolitul activ ACP-5862 au scăzut de 0,65 ori până la 0,88 ori, comparativ cu administrarea acalabrutinib în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de acalabrutinib

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A (rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 9 zile) a scăzut valorile $C_{\max}$ și ASC pentru acalabrutinib cu 68% și, respectiv, cu 77% la voluntari sănătoși (N=24).

Administrarea concomitentă cu inductori potenți ai activității CYP3A (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină) trebuie evitată. Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod imprevizibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

Medicamente care scad secreția de acid gastric

Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica acalabrutinib atunci când acesta a fost administrat sub formă de comprimate 100 mg concomitent cu un inhibitor al pompei de protoni (rabeprazol 20 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile). Acalabrutinib sub formă de comprimate poate fi administrat concomitent cu agenți care reduc secreția de acid gastric (inhibitori de pompă de protoni, antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂, medicamente antiacide), spre deosebire de acalabrutinib sub formă de capsule, care prezintă o absorbție redusă atunci când sunt administrate concomitent cu medicamente care reduc secreția de acid gastric.

Substanțe active ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de Calquence

Substraturi pentru CYP3A

Pe baza datelor din studiile *in vitro*, nu se poate exclude posibilitatea ca acalabrutinib să inhibe CYP3A4 la nivel intestinal și să crească astfel expunerea la medicamentele-substrat pentru CYP3A4 susceptibile a fi metabolizate de enzimele CYP3A din intestin. Se recomandă prudență în cazul utilizării acalabrutinib concomitent cu medicamente substrat pentru CYP3A4, cu interval terapeutic îngust și care se

administrează pe cale orală (precum ciclosporină, ergotamină, pimozidă).

Efectul acalabrutinib asupra medicamentelor substrat pentru CYP1A2

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib induce activitatea CYP1A2. Administrarea acalabrutinib concomitent cu substraturi pentru CYP1A2 (de exemplu, teofilină, cafeină) poate scădea expunerea la aceste medicamente.

Efectele acalabrutinib și ale metabolitului său activ, ACP-5862, asupra sistemelor transportoare de medicamente

Acalabrutinib poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru BCRP (de exemplu, metotrexatul) administrate simultan, prin inhibiția BCRP de la nivel intestinal (vezi pct. 5.2). Pentru a reduce la minimum posibilitatea unei interacțiuni la nivel gastrointestinal (GI), medicamentele substrat pentru BCRP cu administrare pe cale orală și cu interval terapeutic îngust, precum metotrexatul, trebuie administrate cu cel puțin 6 ore înainte sau după acalabrutinib.

ACP-5862 poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru MATE1 (de exemplu, metforminul) administrate simultan, prin inhibiția MATE1 (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați concomitent cu medicamente a căror eliminare depinde de transportorul MATE1 (precum metforminul) trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de modificare a tolerabilității ca urmare a creșterii expunerii la medicația administrată concomitent cu Calquence.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu Calquence.

Sarcina

Nu există date sau există un volum limitat de date privind utilizarea acalabrutinib la femeile gravide. Pe baza rezultatelor din studiile la animale, este posibil să existe un risc pentru făt asociat cu expunerea la acalabrutinib pe durata sarcinii. Au fost observate cazuri de distocie (travaliu dificil sau prelungit) la șobolan, iar administrarea la femele de iepure gestante s-a asociat cu reducerea creșterii fetale (vezi pct. 5.3).

Calquence nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acalabrutinib se excretă în laptele uman. Nu există date cu privire la efectele acalabrutinib asupra sugarului sau asupra producției de lapte. Prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ a fost depistată în laptele matern al femelelor de șobolan. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Calquence și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Calquence asupra fertilității la om. În cadrul unui studiu non-clinic în care s-a administrat acalabrutinib la șobolani masculi și femele nu au fost observate efecte adverse asupra parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Calquence nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe durata tratamentului cu acalabrutinib au fost raportate stări de oboseală și amețeli, iar pacienții care manifestă aceste simptome trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje decât după dispariția acestora.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Calquence în monoterapie

În rândul celor 1478 pacienți tratați cu Calquence în monoterapie, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse induse de medicament (RAIM) de orice grad au fost infecțiile, diareea, cefaleea, durerea musculo-scheletică, echimozele, tusea, artralgia, fatigabilitatea, greața și erupțiile cutanate tranzitorii. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad ≥ 3 au fost infecțiile, leucopenia, neutropenia, anemia, a doua malignitate primară și trombocitopenia.

Calquence în asociere cu obinutuzumab

În rândul celor 223 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu obinutuzumab, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost infecțiile, durerea musculo-scheletică, diareea, cefaleea, leucopenia, neutropenia, tusea, fatigabilitatea, artralgia, greața, amețea și constipația. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad ≥ 3 au fost leucopenia, neutropenia, infecțiile, trombocitopenia și anemia.

Calquence în asociere cu venetoclax

În rândul celor 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost infecțiile, neutropenia, cefaleea, echimozele, diareea și durerea musculo-scheletică. Cel mai frecvent raportată ($\geq 5\%$) RAIM cu severitate de grad ≥ 3 a fost neutropenia.

Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab

În rândul celor 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost infecțiile, neutropenia, cefaleea, echimozele, diareea, greața și durerea musculo-scheletică. Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) RAIM cu severitate de grad ≥ 3 au fost neutropenia și trombocitopenia.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

În rândul celor 297 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad au fost neutropenia, greața, erupția cutanată tranzitorie, diareea, durerea musculo-scheletică, cefaleea, fatigabilitatea, vărsăturile, constipația, anemia și trombocitopenia.

Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad ≥ 3 au fost neutropenia, erupția cutanată tranzitorie, trombocitopenia, anemia, pneumonia, a doua malignitate primară, hipertensiunea arterială și a doua malignitate primară cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanom.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse induse de medicament (RAIM) identificate în studiile clinice derulate la pacienți cărora li s-a administrat Calquence în monoterapie sau în terapie asociată pentru tratamentul malignităților hematologice sunt prezentate în tabelele următoare. Durata mediană a tratamentului cu Calquence în monoterapie conform datelor cumulate din studii a fost de 38,2 luni. Durata mediană a tratamentului cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab a fost de 28,6 luni. Durata mediană a tratamentului cu Calquence la pacienții tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab a fost de 12,9 luni.

Reacțiile adverse induse de medicament sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente. De asemenea, categoriile corespunzătoare de frecvență pentru fiecare RAIM sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Reacții adverse induse de medicament* la pacienți cu malignități hematologice tratați cu acalabrutinib în monoterapie (N=1478)

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad CTCAE $\geq 3^*$ (%)
Infecții și infestări	Infecții la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente (25,8)	1,2
	Pneumonie	Foarte frecvente (15,8)	8,7
	Sinuzită	Foarte frecvente (11,4)	0,4
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente (9,9)	1,8
	Bronșită	Frecvente (9,7)	0,6
	Infecții cu virus herpetic [†]	Frecvente (9,1)	0,9
	Rinofaringită	Frecvente (8,3)	0
	Infecții cu Aspergillus [†]	Mai puțin frecvente (0,7)	0,6
	Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (0,4)	0,3

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad CTCAE $\geq 3^*$ (%)
Tumori benigne, maligne și de tip nedeterminat	A doua malignitate primară (ADMP) [†]	Foarte frecvente (17,6)	6,7
	Cancer cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (9,9)	1,4
	ADMP cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (9,7)	5,5
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie [†]	Foarte frecvente (19,4)	17,5
	Anemie [†]	Foarte frecvente (17,1)	9,5
	Trombocitopenie [†]	Foarte frecvente (11,5)	6,2
	Limfocitoză	Mai puțin frecvente (0,5)	0,3
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală	Mai puțin frecvente (0,5)	0,4
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (36,5)	1,2
	Amețeală	Foarte frecvente (13,9)	0,1
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială/flutter atrial [†]	Frecvente (7,4)	2,3
Tulburări vasculare	Echimoze [†]	Foarte frecvente (30,9)	0
	Contuzii	Foarte frecvente (20,7)	0
	Peteșii	Frecvente (8,9)	0
	Echimoze	Frecvente (5,7)	0
	Hemoragie/hematom [†]	Foarte frecvente (16,3)	3,2
	Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente (0,9)	0,7
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente (0,1)	0,1
	Hipertensiune arterială [†]	Foarte frecvente (11,9)	4,9
	Epistaxis	Frecvente (8,0)	0,3
	Diaree	Foarte frecvente (36,7)	2,6
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente (21,8)	0,8
	Constipație	Foarte frecvente (15,2)	0,1
	Durere abdominală [†]	Foarte frecvente (14,5)	1,2
	Vărsături	Foarte frecvente (14,0)	0,7

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad CTCAE $\geq 3^*$ (%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie [†]	Foarte frecvente (20,3)	0,9
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică [†]	Foarte frecvente (31,9)	1,8
	Artralgie	Foarte frecvente (24,0)	0,9
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente (23,6)	2,0
	Astenie	Frecvente (7,0)	0,9
Investigații diagnostice [§] (constatări bazate pe rezultatele testelor)	Scăderea valorilor hemoglobinei [±]	Foarte frecvente (47,4)	10,8
	Scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) [±]	Foarte frecvente (43,9)	24,0
	Scăderea numărului de trombocite [±]	Foarte frecvente (36,9)	9,5

*Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

[†]Include mai mulți termeni pentru RAIM.

[±]Reprezintă incidența valorilor rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

[§]Prezentate pe grade de severitate CTCAE.

Tabelul 5. Reacții adverse induse de medicament* la pacienții cu malignități hematologice tratați cu acalabrutinib ca terapie asociată (N=1095)

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
ASO MedDRA și Termen MedDRA	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)	Toate gradele (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
Infecții și infestări								
Infecții ale tractului respirator superior	Foarte frecvente (31,4)	1,8	Foarte frecvente (18,2)	0,3	Frecvente (8,2)	0,3	Frecvente (6,3)	0
Sinuzită	Foarte frecvente (15,2)	0,4	Frecvente (6,4)	0	Frecvente (2,7)	0	Frecvente (2,5)	0
Rinofaringită	Foarte frecvente (13,5)	0,4	Frecvente (5,4)	0	Frecvente (1,4)	0	Frecvente (1,1)	0

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Infecții ale tractului urinar	Foarte frecvente (13)	0,9	Foarte frecvente (11,1)	1,7	Frecvente (3,1)	0	Frecvente (6,0)	0,4
Pneumonie	Foarte frecvente (10,8)	5,4	Foarte frecvente (16,2)	8,8	Frecvente (3,8)	1,4	Frecvente (5,3)	3,9
Bronșită	Frecvente (9,9)	0	Frecvente (6,4)	0,3	Frecvente (2,1)	0	Frecvente (2,5)	0
Infecții cu virus herpetic [†]	Frecvente (6,7)	1,3	Foarte frecvente (12,8)	1,0	Frecvente (4,8)	0	Frecvente (3,5)	0,4
Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0
Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (0,9)	0,1	Frecvente (1,3)	0,3	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0
Infecții cu Aspergillus [†]	Cu frecvență necunoscută	0	Mai puțin frecvente (0,3)	0,3	Cu frecvență necunoscută	0	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4
Tumori benigne, maligne și de tip nedeterminat								
A doua malignitate primară [†] (ADMP)	Foarte frecvente (13)	4,0	Foarte frecvente (17,8)	7,4	Frecvente (5,2)	1,7	Frecvente (4,2)	1,8
Cancer cutanat de alt tip decât melanom [†]	Frecvente (7,6)	0,4	Foarte frecvente (11,1)	2,0	Frecvente (3,1)	0	Frecvente (1,8)	0,4
ADMP cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanom [†]	Frecvente (6,3)	3,6	Frecvente (9,8)	5,4	Frecvente (2,7)	1,7	Frecvente (2,5)	1,4
Tulburări hematologice și limfatice								
Neutropenie [†]	Foarte frecvente (31,8)	30	Foarte frecvente (54,9)	50,2	Foarte frecvente (37,1)	32,3	Foarte frecvente (50,4)	46,1
Trombocitopenie [†]	Foarte frecvente (13,9)	9	Foarte frecvente (22,9)	9,8	Frecvente (5,8)	2,1	Foarte frecvente (12,3)	9,2
Anemie [†]	Foarte frecvente (11,7)	5,8	Foarte frecvente (24,2)	9,4	Frecvente (6,9)	3,8	Frecvente (4,6)	2,1
Limfocitoză	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4	Mai puțin frecvente (0,7)	0	Cu frecvență necunoscută	0	Mai puțin frecvente (0,7)	0,4

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Tulburări metabolice și de nutriție								
Sindrom de liză tumorală	Frecvente (1,8)	1,3	Frecvente (1,3)	1,3	Mai puțin frecvente (0,3)	0,3	Mai puțin frecvente (0,4)	0,4
Tulburări ale sistemului nervos								
Cefalee	Foarte frecvente (43)	0,9	Foarte frecvente (30,3)	1,3	Foarte frecvente (35,1)	1,4	Foarte frecvente (28,2)	0,4
Amețeală	Foarte frecvente (23,8)	0	Foarte frecvente (14,5)	0,7	Frecvente (5,5)	0	Frecvente (6,7)	0
Tulburări cardiace								
Fibrilație atrială/flutter atrial†	Frecvente (3,1)	0,9	Frecvente (6,7)	4,0	Mai puțin frecvente (0,7)	0,3	Frecvente (2,1)	0,7
Tulburări vasculare								
Echimoze†	Foarte frecvente (38,6)	0	Foarte frecvente (14,1)	0,3	Foarte frecvente (20,6)	0	Foarte frecvente (21,8)	0
Contuzii	Foarte frecvente (27,4)	0	Foarte frecvente (11,1)	0	Foarte frecvente (14,1)	0	Foarte frecvente (16,2)	0
Peteșii	Foarte frecvente (11,2)	0	Frecvente (2,0)	0	Frecvente (4,8)	0	Frecvente (5,3)	0
Echimoze	Frecvente (3,1)	0	Frecvente (3,0)	0,3	Frecvente (2,7)	0	Frecvente (3,9)	0
Hemoragie/hematom†	Foarte frecvente (17,5)	1,3	Foarte frecvente (15,5)	1,0	Frecvente (8,9)	0,7	Frecvente (8,5)	1,1
Hemoragie gastro- intestinală	Frecvente (3,6)	0,9	Mai puțin frecvente (0,3)	0	Mai puțin frecvente (0,7)	0,3	Cu frecvență necunoscută	0
Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente (0,9)	0	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0	Cu frecvență necunoscută	0
Hipertensiune arterială†	Foarte frecvente (13,5)	3,6	Foarte frecvente (12,5)	5,7	Frecvente (4,1)	2,7	Frecvente (3,9)	2,1
Epistaxis	Frecvente (8,5)	0	Frecvente (2,7)	0	Frecvente (1,7)	0	Frecvente (4,2)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale								
Pneumonită±	-	-	Frecvente (2,4)	0,3	-	-	-	-

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Tulburări gastro-intestinale								
Diaree	Foarte frecvente (43,9)	4,5	Foarte frecvente (37,4)	3,0	Foarte frecvente (32,6)	1,7	Foarte frecvente (36,3)	1,4
Greață	Foarte frecvente (26,9)	0	Foarte frecvente (42,8)	1,3	Foarte frecvente (14,8)	0	Foarte frecvente (21,8)	0,7
Constipație	Foarte frecvente (20,2)	0	Foarte frecvente (24,6)	1,0	Frecvente (6,5)	0,3	Frecvente (8,1)	0
Vărsături	Foarte frecvente (19,3)	0,9	Foarte frecvente (25,6)	0,7	Frecvente (5,5)	0	Frecvente (6,7)	0
Durere abdominală [†]	Foarte frecvente (14,8)	1,3	Foarte frecvente (12,1)	2,0	Frecvente (7,9)	1,0	Frecvente (8,1)	0,7
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat								
Erupție cutanată tranzitorie [†]	Foarte frecvente (30,9)	1,8	Foarte frecvente (39,1)	9,8	Foarte frecvente (12,0)	0,3	Foarte frecvente (16,2)	1,1
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv								
Durere musculo- scheletică [†]	Foarte frecvente (44,8)	2,2	Foarte frecvente (34,3)	3,7	Foarte frecvente (24,1)	0,7	Foarte frecvente (21,8)	1,1
Artralgie	Foarte frecvente (26,9)	1,3	Foarte frecvente (17,5)	0,7	Foarte frecvente (12,7)	1,0	Foarte frecvente (10,9)	0,4
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare								
Fatigabilitate	Foarte frecvente (30,5)	1,8	Foarte frecvente (29,3)	2,7	Foarte frecvente (14,8)	0,3	Foarte frecvente (14,4)	0
Astenie	Frecvente (7,6)	0,4	Foarte frecvente (10,4)	1,0	Frecvente (4,1)	0	Frecvente (3,2)	0
Investigații diagnostice [¶]								
Scăderea numărului absolut de neutrofile [§]	Foarte frecvente (57,4)	35	Foarte frecvente (76,8)	56,6	Foarte frecvente (78,0)	38,1	Foarte frecvente (81,7)	53,5
Scăderea numărului de trombocite [§]	Foarte frecvente (46,2)	10,8	Foarte frecvente (69,4)	17,8	Foarte frecvente (42,6)	5,2	Foarte frecvente (54,9)	13,7
Scăderea valorilor hemoglobinei [§]	Foarte frecvente (43,9)	9	Foarte frecvente (79,5)	10,8	Foarte frecvente (34,7)	6,5	Foarte frecvente (45,8)	3,5

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Creșterea nivelului alanin aminotransferazei [‡]	-	-	Frecvente (9,1)	4,4	-	-	-	-
Creșterea nivelului aspartat aminotransferazei [‡]	-	-	Frecvente (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

[†]Include mai mulți termeni pentru RAIM.

[±]A fost raportat un eveniment advers care a determinat decesul pacientului.

[§]Reprezintă incidența valorilor rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

[¶]Prezentate pe grade de severitate CTCAE.

[‡]Reacție adversă raportată doar la grupul de pacienți tratați cu Calquence + BR din studiul ECHO.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții grave raportate la pacienții tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

În rândul celor 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, infecțiile severe (grad ≥ 3) au fost raportate la 12,4% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19). Infecțiile care au determinat deces au fost raportate la 3,1% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19).

În rândul celor 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, infecțiile grave (grad ≥ 3) au fost raportate la 23,6% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19). Infecțiile care au determinat deces au fost raportate la 5,6% dintre pacienți (cel mai frecvent raportate au fost COVID-19 sau pneumonia asociată COVID-19).

Întreruperea administrării și reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse

În rândul celor 1478 de pacienți tratați cu Calquence în monoterapie, cazurile de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 14,6% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost pneumonia, trombocitopenia și diareea. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 5,9% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost reactivarea hepatitei B, sepsisul și diareea.

În rândul celor 223 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu obinutuzumab, cazurile de întrerupere a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 10,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost pneumonia, trombocitopenia și diareea. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 6,7% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost neutropenia, diareea și vărsăturile.

În rândul celor 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, cazurile de întrerupere definitivă a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 7,6% dintre pacienți și cazurile de reducere a dozelor de Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 5,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse care au determinat întreruperea definitivă a tratamentului

au inclus pneumonia asociată COVID-19 și COVID-19, iar reacția adversă care a determinat reducerea dozelor a fost neutropenia.

În rândul celor 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, cazurile de întrerupere definitivă a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 13,7% dintre pacienți și cazurile de reducere a dozelor de Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 6,3% dintre pacienți. Principalele reacții adverse care au determinat întreruperea definitivă a tratamentului au inclus pneumonia asociată COVID-19 și COVID-19, iar reacția adversă care a determinat reducerea dozelor a fost neutropenia.

În rândul celor 297 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab, cazurile de întrerupere definitivă a tratamentului cu Calquence din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 42,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost COVID-19, pneumonie asociată COVID-19, neutropenie și pneumonie. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 10,1% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au inclus neutropenie și greață.

Vârșnici

Dintre cei 1478 de pacienți din studiile clinice cu Calquence în monoterapie, 42% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 20,6% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 223 de pacienți din studiile clinice cu Calquence în asociere cu obinutuzumab, 47% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 26% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 291 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax, 28,9% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 4,5% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 284 de pacienți tratați cu Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, 24% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 6,3% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu acalabrutinib și simptomele supradozajului nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie inițiat tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, cod ATC: L01EL02.

Mecanism de acțiune

Acalabrutinib este un inhibitor selectiv al tirozin kinazei Bruton (*Bruton tyrosine kinase*, TKB). TKB este o moleculă de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (*B-cell antigen receptor*, BCR) și ale receptorilor citokinici. Semnalizarea TKB la nivelul celulelor B are ca rezultat supraviețuirea și proliferarea acestora și este necesară pentru adeziunea, traficul și chemotaxia celulelor.

Acalabrutinib și metabolitul său activ, ACP-5862, formează o legătură covalentă cu un rest de cisteină din situsul activ al TKB, determinând inactivarea ireversibilă a TKB cu interacțiuni minimale în afara țintei (off target).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu malignități de celulă B cărora li s-a administrat acalabrutinib în doză de 100 mg de două ori pe zi, gradul median de ocupare a TKB la starea de echilibru $\geq 95\%$ în sângele periferic a fost menținut timp de 12 ore, având ca rezultat inactivarea TKB pe parcursul intervalului recomandat între administrările dozelor.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul acalabrutinib asupra intervalului QTc a fost evaluat pe 46 de subiecți sănătoși de sex masculin și feminin în cadrul unui studiu clinic, randomizat, dublu-orb, asupra intervalului QT controlat cu placebo și comparator activ. La administrarea în doză supratераpeutică, de 4 ori mai mare decât doza maximă recomandată, Calquence nu a prelungit intervalul QT/QTc într-o măsură relevantă clinic (de exemplu, ≥ 10 ms) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.3).

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienții cu LLC netratată anterior

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab

Siguranța și eficacitatea Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab în LLC netratată anterior a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ELEVATE-TN) la 535 de pacienți. Pacienților li s-a administrat Calquence în asociere cu obinutuzumab, Calquence în monoterapie sau obinutuzumab în asociere cu clorambucil. Studiul ELEVATE-TN a inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani ori peste sau cu vârsta între 18 și 65 de ani și afecțiuni medicale concomitente, iar 27,9% dintre pacienți au avut valori ale ClCr < 60 ml/min. Dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani, 16,1% au avut un scor CIRS-G median de 8. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în 3 brațe de tratament pentru a li se administra:

- Calquence în asociere cu obinutuzumab (Calquence+G): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
- Calquence în monoterapie: Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.
- Obinutuzumab în asociere cu clorambucil (GClb): Obinutuzumab și clorambucil au fost administrate timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 1, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Clorambucil în doză de 0,5 mg/kg a fost administrat în zilele 1 și 15 ale ciclurilor 1-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și regiunea geografică (America de Nord și Europa Occidentală versus alte regiuni). După progresia confirmată a bolii, 45 de pacienți randomizați în brațul cu GClb au trecut la tratamentul cu Calquence în monoterapie. Tabelul 6 prezintă rezumativ caracteristicile demografice și caracteristicile bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul 6. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ELEVATE-TN) cu LLC netratată anterior

Caracteristică	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Sex masculin; %	62	62	59,9
Rasă caucaziană; %	91,6	95	93,2
Status de performanță ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	30,5	24,4	30,7
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea $\geq$ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoria citogenetică/FISH; %			
Deleția 17p	9,5	8,9	9
Deleția 11q	17,3	17,3	18,6
Mutația TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV fără mutații	57,5	66,5	65,5
Cariotip complex ($\geq$ 3 anomalii)	16,2	17,3	18,1
Stadiu Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul de tratament cu Calquence+G comparativ cu brațul tratat cu GClb, evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) pe baza criteriilor din 2008 ale Grupului internațional de lucru asupra leucemiei limfocitare cronică (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL*), cu includerea clarificării referitoare la

limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă mediană de urmărire de 28,3 luni, SFP evaluată de IRC a indicat o reducere cu 90%, semnificativă statistic, a riscului de progresie a bolii sau deces pentru pacienții cu LLC netratată anterior din brațul cu Calquence+G, comparativ cu pacienții brațului cu GClb. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ELEVATE-TN) la pacienți cu LLC

	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Supraviețuirea fără progresia bolii*			
Număr de evenimente (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PB, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Număr de decese (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	NA (34,2, NA)	22,6 (20,2, 27,6)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valoare p	<0,0001	<0,0001	-
Estimare la 24 de luni, % (ÎÎ 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Supraviețuirea generală^a			
Număr de decese (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)			
RRG, n (%) (ÎÎ 95%)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Valoare p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

ÎÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial;

*Conform evaluării de către IRC

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

^a Mediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament.

Rezultatele privind SFP pentru Calquence în asociere cu sau fără obinutuzumab au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației de pacienți cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 sau IGHV fără mutații), RR aferent SFP pentru Calquence asociat sau nu cu obinutuzumab comparativ cu obinutuzumab plus clorambucil a fost de 0,08 [ÎÎ 95% (0,04, 0,15)] și, respectiv, de 0,13 [ÎÎ 95% (0,08, 0,21)].

Tabelul 8. Analiza pe subgrupuri a SFP (studiul ELEVATE-TN)

	Calquence în monoterapie			Calquence+G		
	N	Risc relativ	ÎÎ 95%	N	Risc relativ	ÎÎ 95%
Toți subiecții	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17p						
Da	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutația TP53						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17p sau/și mutația TP53						
Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nu	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Status IGHV						
Cu mutații	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Fără mutații	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
Da	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nu	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Cariotip complex						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nu	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Conform datelor pe durată îndelungată, perioada mediană de urmărire a fost de 58,2 luni pentru brațul de tratament cu Calquence+G, 58,1 luni pentru brațul de tratament cu Calquence și 58,2 luni pentru brațul de tratament cu GClb. Mediana SFP evaluată de investigator nu a fost atinsă în brațele de tratament cu Calquence+G și Calquence în monoterapie și a fost de 27,8 luni în brațul cu GClb. La momentul celei mai recente întreruperi a colectării datelor, un total de 72 de pacienți (40,7%) inițial randomizați în brațul cu GClb au trecut la tratamentul cu Calquence în monoterapie. Mediana supraviețuirii generale nu a fost atinsă în niciun braț de tratament cu un total de 76 de decese: 18 (10,1%) în brațul cu Calquence+G, 30 (16,8%) în brațul cu Calquence în monoterapie și 28 (15,8%) în brațul cu GClb.

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor INV (ELEVATE-TN) la pacienți cu LLC

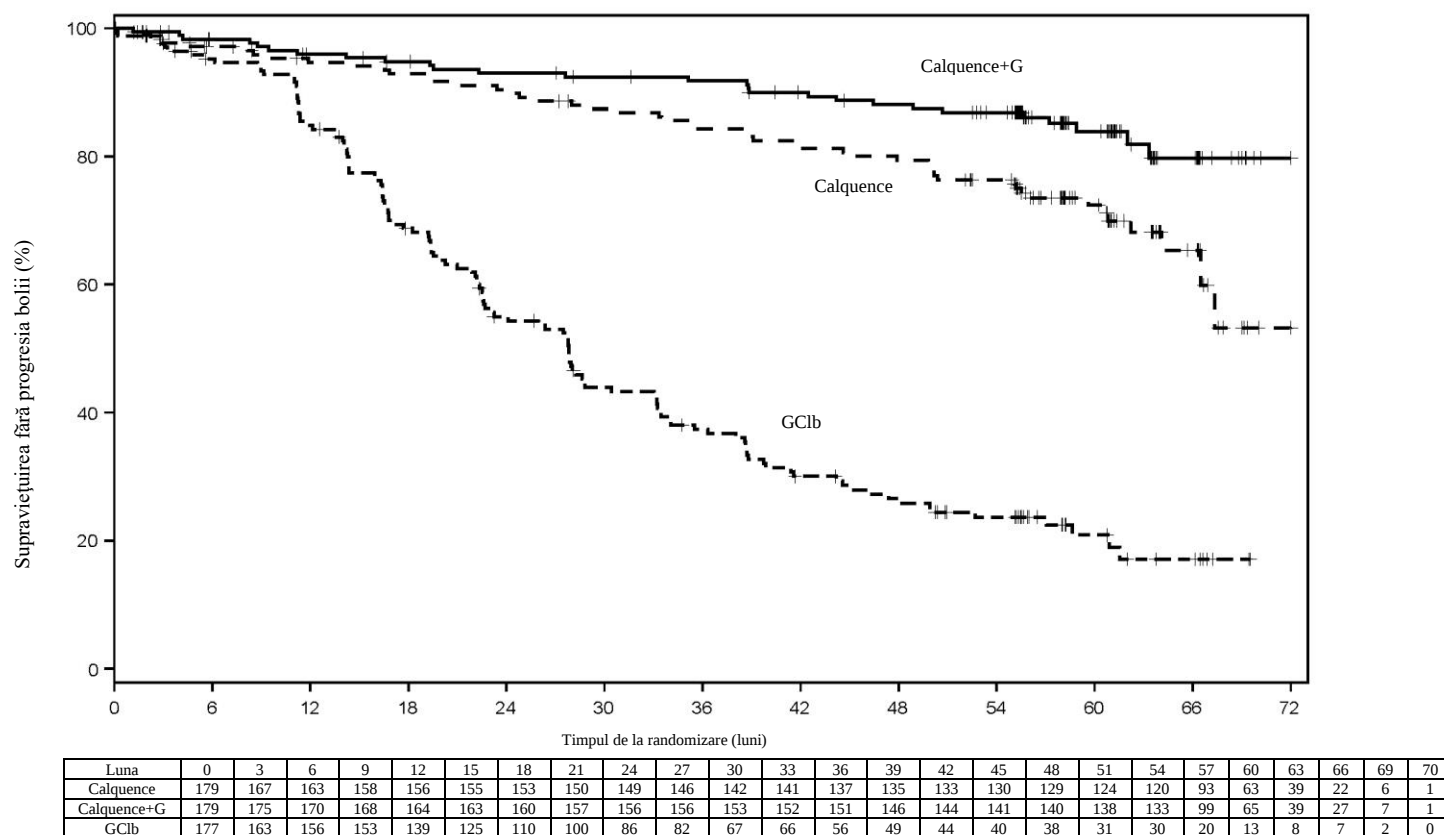
	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Supraviețuirea fără progresia bolii			
Număr de evenimente (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PB, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Număr de decese (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni*	NA	NA (66,5, NA)	27,8 (22,6, 33,2)
RR† (ÎÎ 95%)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Supraviețuirea generală			
Număr de decese (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%)†	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

ÎÎ=interval de încredere; RR=risc relativ; NA=nu a fost atinsă

* 95% interval de încredere bazat pe estimarea Kaplan-Meier.

†Estimare bazată pe modelul stratificat Cox al riscurilor proporționale pentru riscul relativ (ÎÎ 95%) stratificat în funcție de statusul deleției 17p (da sau nu).

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de INV la pacienții (ELEVATE-TN) cu LLC (populația ITT)



Pacienți cu LLC netratată anterior – terapie cu durată fixă

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Siguranța și eficacitatea Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab în LLC netratată anterior au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, cu design deschis, de fază 3 (AMPLIFY) la 867 pacienți. Pacienților li s-a administrat Calquence în asociere cu venetoclax, Calquence în asociere cu venetoclax și obinutuzumab sau chimioimunoterapie la decizia medicului investigator, fie FCR (fludarabină plus ciclofosfamidă plus rituximab) sau BR (bendamustină plus rituximab). AMPLIFY a inclus pacienți cu LLC netratată anterior, fără mutații de tip deleție (17p) sau TP53, care au avut vârsta de 18 ani și peste. Studiul a permis ca pacienții să primească agenți antitrombotici, mai puțin warfarină sau alți antagoniști ai vitaminei K.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în 3 brațe de tratament pentru a li se administra:

- Calquence plus venetoclax (AV): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament, pentru un număr total de 14 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În ziua 1 a ciclului 3, pacienții au inițiat programul de titrare a dozelor de venetoclax cu durată de 5 săptămâni, cu doze începând de la 20 mg, care au crescut săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg administrate o dată pe zi. Venetoclax a fost administrat pentru un număr total de 12 cicluri de tratament. Fiecare ciclu a avut

28 de zile.

- Calquence plus venetoclax plus obinutuzumab (AVO): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament, pentru un număr total de 14 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În ziua 1 a ciclului 3, pacienții au inițiat programul de titrare a dozelor de venetoclax cu durată de 5 săptămâni, cu doze începând de la 20 mg și care au crescut săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg administrate o dată pe zi. Venetoclax a fost administrat pentru un număr total de 12 cicluri de tratament. Obinutuzumab în doză de 1000 mg a fost administrat în ziua 1 sau în ziua 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 1 sau 2), în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
- Chimioimunoterapie la decizia medicului investigator (FCR/BR):
 - Fludarabină plus ciclofosamidă plus rituximab (FCR): fludarabină (25 mg/m²) și ciclofosamidă (250 mg/m²) au fost administrate în zilele 1-3, până la un maxim de 6 cicluri de tratament. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m² în ziua 1 a ciclului 1 și 500 mg/m² în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
 - Bendamustină plus rituximab (BR): bendamustină în doză de 90 mg/m² a fost administrată în zilele 1 și 2, până la un maxim de 6 cicluri. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m² în ziua 1 a ciclului 1 și 500 mg/m² în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de vârstă (> 65 de ani sau ≤ 65 de ani), de statusul mutațional IGHV (cu mutație sau fără mutație), de stadiul Rai (cu risc crescut [≥ 3] versus fără risc crescut) și de regiunea geografică (America de Nord și Europa de Vest versus altele). Tabelul 10 prezintă sumarul caracteristicilor demografice și clinice la momentul inițial pentru populația de pacienți din studiu.

Tabelul 10. Caracteristicile inițiale ale pacienților (AMPLIFY) cu LLC netratată anterior

Caracteristică	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Sex masculin; %	61,2	69,2	63,1
Rasă caucaziană; %	91,1	86,7	86,9
Status de performanță ECOG 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Intervalul median de timp de la diagnostic până la randomizare (luni)	28,5	26,1	29,6
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea ≥5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Categoria citogenetică/FISH; %			
Deleție 11q	17,5	19,6	15,9
Cariotip complex (≥ 3 anomalii)	15,5	16,1	14,5
IGHV fără mutații; %	57,4	59,1	59,3
Stadiul Rai; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Obiectivul principal a fost SFP în brațul de tratament AV comparativ cu chimioimunoterapia aleasă de medicul investigator (FCR/BR), evaluată conform IRC pe baza criteriilor din 2018 ale IWCLL. Alte obiective ale eficacității tratamentului au fost SFP în brațul de tratament AVO comparativ cu chimioimunoterapie aleasă de medicul investigator (FCR/BR) și SG atât în brațul de tratament AV comparativ cu chimioimunoterapie aleasă de medicul investigator (FCR/BR), cât și în brațul AVO comparativ cu chimioimunoterapie aleasă de medicul investigator (FCR/BR).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 11. Curba Kaplan-Meier a SFP-IRC este prezentată în figura 2.

Tabelul 11. Rezultatele privind eficacitatea (AMPLIFY) la pacienții cu LLC netratată anterior

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR^a N=290
Supraviețuirea fără progresia bolii*			
Număr de evenimente (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PB, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Număr de decese (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Valoare mediană (Î 95%), luni	NC (51,1; NC)	NC (NC; NC)	47,6 (43,3; NC)
RR [†] (Î 95%)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
Valoarea p	0,0038	<0,0001	-
Supraviețuirea globală^b			
Număr de decese (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
RR [†] (Î 95%)	0,42 (0,25; 0,70) ^c	0,75 (0,48; 1,16)	-

NC= Nu a putut fi calculat; Î= Interval de încredere; PB= Progresia bolii.

*Conform evaluării IRC.

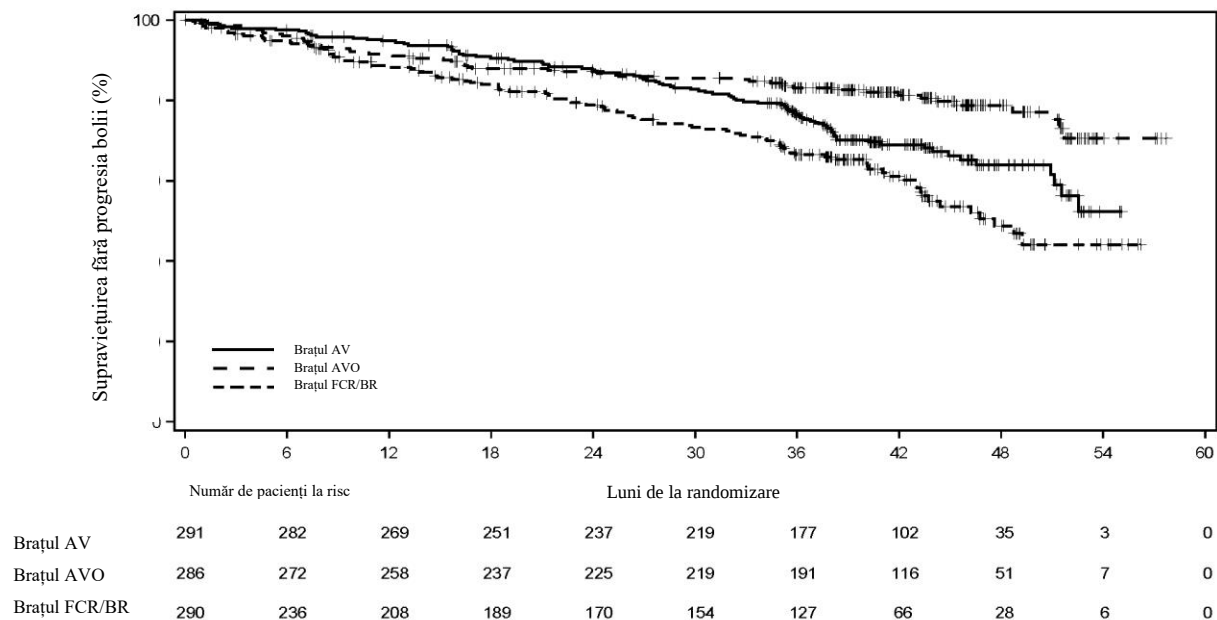
[†]Conform modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale pentru riscul relativ.

^aConform alegerii medicului investigator, 143 de pacienți au fost planificați să li se administreze FCR și 147 de pacienți să li se administreze BR.

^bDate privind SG la o perioadă de monitorizare suplimentară cu durata de 6 luni de la momentul analizei intermediare ale SFP.

^cValoarea p nu este semnificativă după ajustarea pentru multiplicitate.

Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată conform IRC la pacienții (AMPLIFY) cu LLC netratată anterior (populația ITT)



Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea Calquence în LLC recidivată sau refractară au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ASCEND) la 310 pacienți cărora li se administrase minimum o terapie anterioară care nu includea inhibitori BCL-2 (ai limfomului cu celule B 2 mature) sau inhibitori ai receptorului celulelor B. Pacienților li s-a administrat Calquence în monoterapie sau terapia selectată de investigator fie idelalisib în asociere cu rituximab sau bendamustină în asociere cu rituximab. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra:

- Calquence în doză de 100 mg până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, sau
- La alegerea investigatorului:
 - Idelalisib în doză de 150 mg de două ori pe zi în asociere cu rituximab în doză de 375 mg/m² i.v. în ziua 1 a primului ciclu, apoi în doză de 500 mg/m² i.v. la fiecare două săptămâni până la 4 doze, iar ulterior la intervale de 4 săptămâni până la 3 doze, administrându-se în total 8 perfuzii.
 - Bendamustină în doză de 70 mg/m² (zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 28 de zile) în asociere cu rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, timp de până la 6 cicluri.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și numărul terapiei anterioare (1 până la 3 versus ≥ 4). După progresia confirmată a bolii, 35 de pacienți randomizați la terapia aleasă de investigator fie idelalisib cu rituximab sau bendamustină cu rituximab au trecut la tratamentul cu Calquence. Tabelul 12 prezintă

rezumativ caracteristicile demografice și caracteristicile bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul 12. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ASCEND) cu LLC

Caracteristică	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator dintre idelalisib + rituximab și bendamustină + rituximab N=155
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	68 (32-89)	67 (34-90)
Sex masculin; %	69,7	64,5
Rasă caucaziană; %	93,5	91,0
Status de performanță ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	85,3	79,0
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Numărul median de terapii anterioare pentru LLC (interval)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numărul terapiilor anterioare pentru LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Categoria citogenetică/FISH; %		
Deleția 17p	18,1	13,5
Deleția 11q	25,2	28,4
Mutația TP53	25,2	21,9
IGHV fără mutații	76,1	80,6
Cariotip complex (≥ 3 anomalii)	32,3	29,7
Stadiu Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Obiectivul principal a fost SFP determinată de IRC pe baza criteriilor IWCLL 2008, cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă de urmărire mediană de 16,1 luni, SFP a indicat o reducere cu 69%, semnificativă statistic, a riscului de deces sau progresie a bolii pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în tabelul 13. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 3.

Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ASCEND) la pacienți cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	27(17,4)	68 (43,9)
PB, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Număr de decese (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	16,5 (14,0, 17,1)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
Valoare p	<0,0001	
Estimare la 15 de luni, % (ÎÎ 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Supraviețuirea generală^a		
Număr de decese (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)**		
RRG, n (%) (ÎÎ 95%)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Valoare p	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durata răspunsului (DR)		
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	13,6 (11,9, NA)

ÎÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial; PB = progresia bolii

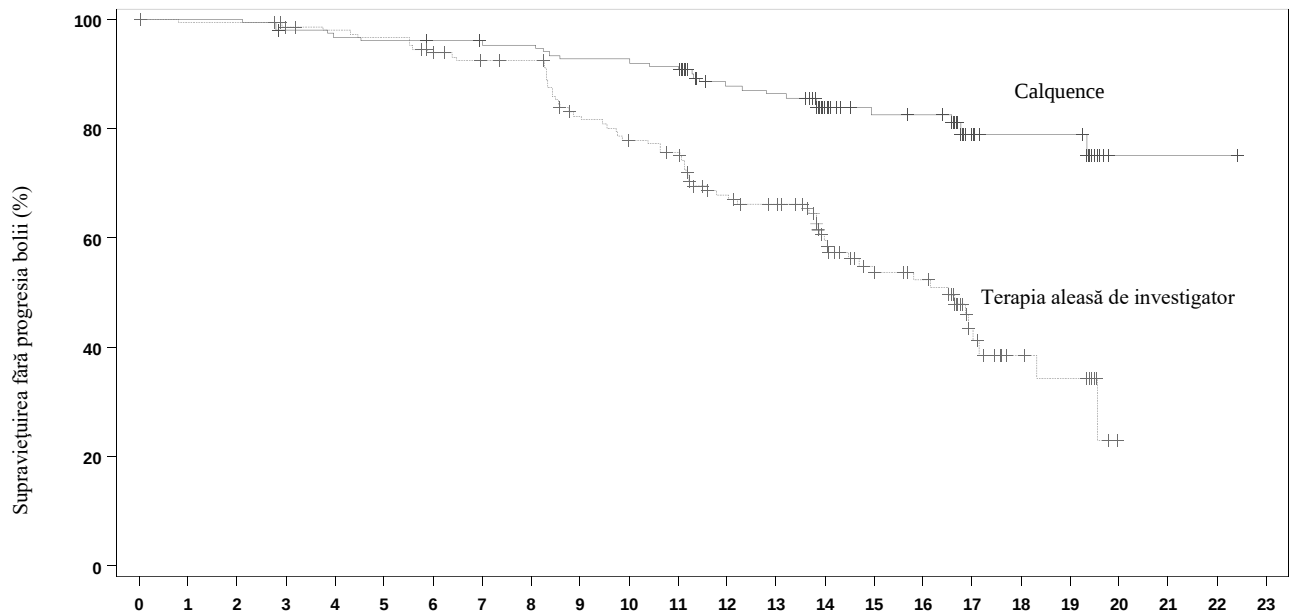
*Conform evaluării IRC.

^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P<0,6089 pentru SG.

**RCi și RPn au valori de 0.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale.

Figura 3. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de IRC la pacienții (ASCEND) cu LLC (populația ITT)



Timpul de la randomizare (luni)

Număr de pacienți la risc																								
Luna	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
Terapia aleasă de investigator	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultatele privind SFP pentru Calquence au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 și IGHV fără mutații), RR pentru SFP a fost de 0,27 [Î 95% (0,17, 0,44)].

Tabelul 14. Analiza pe subgrupuri a SFP conform evaluării IRC (studiul ASCEND)

	Calquence în monoterapie		
	N	Risc relativ	Î 95%
Toți subiecții	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17p			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Nu	127	0,33	
Mutația TP53			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Nu	113	0,33	
Del 17p sau mutație TP53			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Nu	108	0,36	
Status IGHV			
Cu mutații	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Fără mutații	118	0,32	

	Calquence în monoterapie		
	N	Risc relativ	ÎÎ 95%
Del 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Nu	116	0,31	
Cariotip complex			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Nu	97	0,23	

Conform evaluării investigatorului la analiza finală, cu o perioadă mediană de urmărire de 46,5 luni pentru Calquence și de 45,3 luni pentru IR/BR, a fost observată o reducere cu 72% a riscului de progresie a bolii sau deces pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Mediana SFP evaluată de investigator nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Calquence și a fost de 16,8 luni în brațul cu IR/BR. Rezultatele cu privire la eficacitate conform evaluărilor investigatorului (INV) sunt prezentate în tabelul 15. Curba Kaplan-Meier pentru SFP conform evaluării INV este prezentată în Figura 4.

Tabelul 15. Rezultatele privind eficacitatea la analiza finală, conform evaluărilor INV la pacienții (ASCEND) cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii*		
Număr de evenimente (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PB, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Număr de decese (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	16,8 (14,1, 22,5)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,28 (0,20, 0,38)	
Supraviețuirea generală ^a		
Număr de decese (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

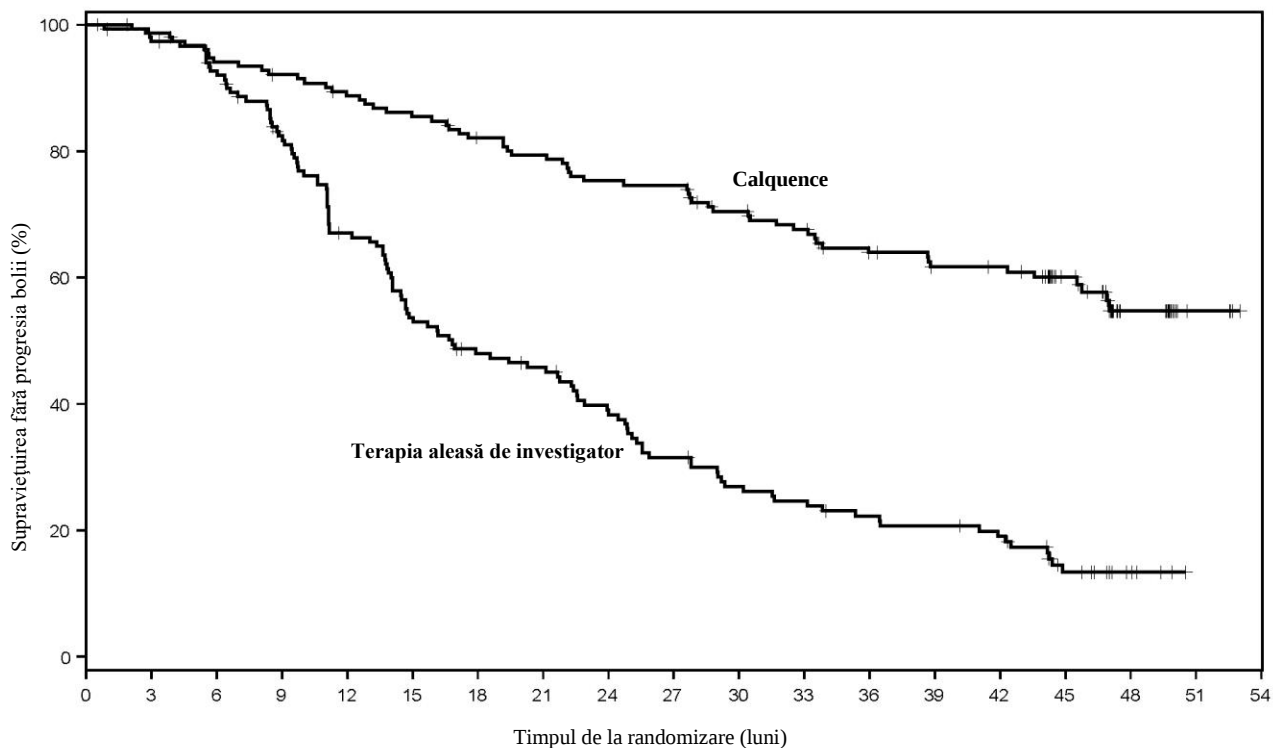
ÎÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; PB = progresia bolii

*Conform evaluării INV.

^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P=0,0783 pentru SG.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale.

Figura 4. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de INV la analiza finală, la pacienții (ASCEND) cu LLC



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

Rezultatele privind SFP pentru Calquence evaluate de investigator la analiza finală au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt și au fost în concordanță cu analiza primară.

Pacienti cu LCM fără tratament anterior

Siguranța și eficacitatea Calquence la pacienții cu LCM fără tratament anterior au fost evaluate în studiul ECHO, un studiu randomizat, de fază III, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Au fost incluși 598 de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste cu diagnostic confirmat de LCM, fără tratament anterior. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 în două brațe de tratament pentru a li se administra:

- Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (Calquence + BR): s-a administrat Calquence în doze de 100 mg de două ori pe zi în mod continuu începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament. A fost administrată bendamustină în doze de 90 mg/m² intravenos timp de 30 minute în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de tratament cu durată de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri; și rituximab în doze de 375 mg/m² intravenos în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu durată de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri. Calquence + BR a fost administrat pentru maxim 6 cicluri de tratament (tratament de inducție).
- Placebo în asociere cu bendamustină și rituximab (placebo + BR): s-a administrat placebo de două ori pe zi în mod continuu începând cu ziua 1 a primului ciclu de tratament. A fost administrată bendamustină în doze de 90 mg/m² intravenos timp de 30 minute în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de tratament cu durată de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri; și rituximab în doze de 375 mg/m² intravenos în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu durată de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri. Placebo + BR a fost administrat pentru maxim de 6 cicluri de tratament (tratament de inducție).

S-a administrat Calquence sau placebo în mod continuu până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. După tratamentul de inducție, pacienții care au obținut răspuns (RP sau RC) au primit tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu, până la 12 doze suplimentare, până la ciclul 30 de tratament. Pacienții randomizați pentru a li se administra placebo + BR, la care s-a raportat progresia bolii au fost eligibili pentru a face trecerea în brațul cu Calquence ca monoterapie în doze de 100 mg de două ori pe zi, până la a doua progresie a bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Procesul de randomizare a pacienților a fost stratificat în funcție de regiunea geografică (America de Nord versus Europa de Vest versus Altele) și de scorul Indicelui de Prognostic Internațional simplificat pentru LCM (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) (0-3 versus 4-5 versus 6-11).

Vârsta mediană a pacienților a fost de 71 de ani (65-86), 70,7 % au fost bărbați, 78,3% au fost caucazieni și 93,1% au avut status de performanță ECOG 0-1. Scorul simplificat MIPI a fost scăzut (0-3) la 33,1% dintre pacienți, intermediar (4-5) la 42,8% dintre pacienți și crescut (6-11) la 24,1% dintre pacienți. În total, 37,7% dintre pacienți au prezentat masă tumorală ≥ 5 cm și 86% au prezentat boală în stadiul IV conform clasificării Ann Arbor. Au fost raportate variante agresive ale LCM, precum formele blastoide și pleomorfe la 7,7% și 5,5% dintre pacienți. În total, 47,8% dintre pacienți au avut scor Ki-67 $\geq 30\%$. Caracteristicile inițiale au fost similare în cele două brațe de tratament.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de IRC conform Clasificării Lugano 2014 pentru limfom non-Hodkin (LNH) la pacienții cu LCM netratat anterior. Suplimentar, a fost evaluată de IRC și rata de răspuns global (RRG).

SFP a fost evaluată de IRC la o perioadă mediană de urmărire de 49,8 luni.

Supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă în niciun braț de tratament, cu o perioadă de urmărire suplimentară de 6 luni de la analiza primară a SFP și cu o urmărire mediană de 63,0 luni. Au fost raportate 218 decese: 105 (35,1%) în grupul tratat cu Calquence + BR și 113 (37,8%) în grupul cu administrare de placebo + BR. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul 16. Curbele Kaplan-Meier ale SFP sunt prezentate în figura 5.

Tabelul 16. Rezultate privind eficacitatea la pacienții fără tratament anterior pentru LCM din studiul ECHO

	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
SFP evaluată conform IRC		
Mediana (ÎÎ 95%)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
RR (ÎÎ 95%) (stratificată)*	0,73 (0,57, 0,94)	
Valorea p [‡]	0,0160	
RRG evaluată conform IRC		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
ÎÎ 95%	87,3, 93,8	83,9, 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valoarea p	0,2196	-

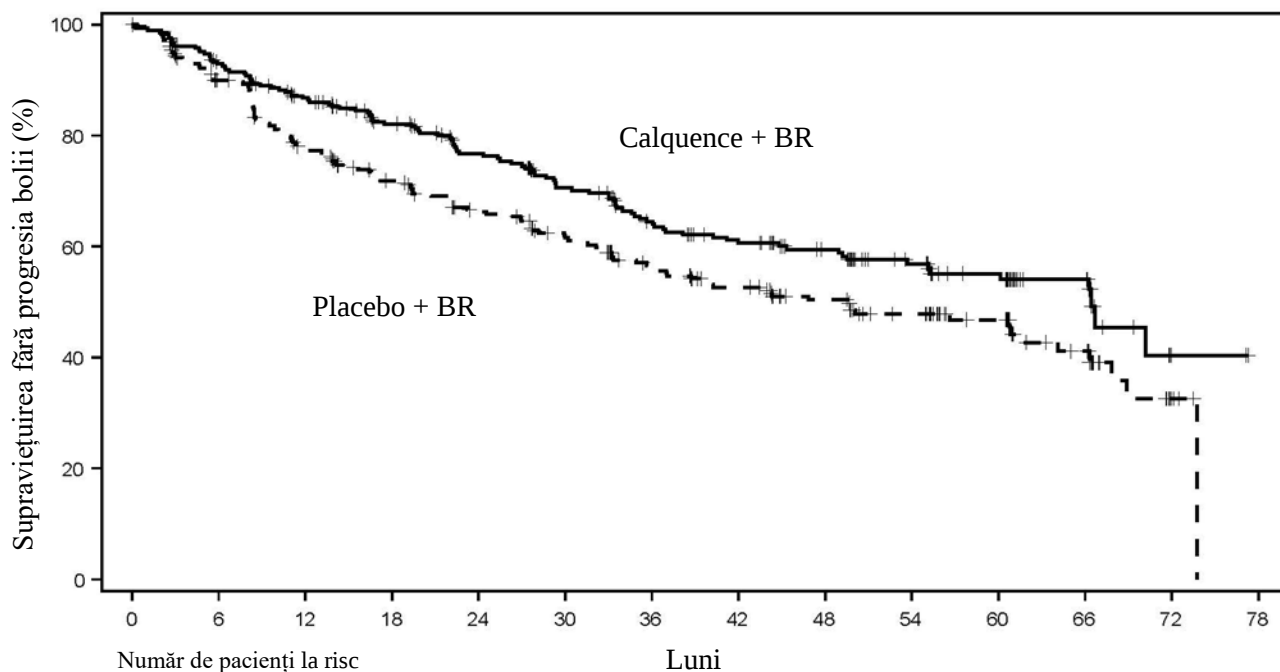
RR = risc relativ, RC = răspuns complet, RP = răspuns parțial, NE = neevaluabil

*Stratificat pe baza factorilor de randomizare: regiune geografică (America de Nord, Europa de Vest, altele) și scorul simplificat MIPI (risc scăzut [între 0 și 3], risc intermediar [între 4 și 5], risc crescut [între 6 și 11], datele fiind colectate cu ajutorul IXRS.

Estimat pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale pentru evaluarea ratei de risc (Î 95%).

‡Estimat pe baza testului stratificat *log-rank* pentru valoarea P.

Figura 5. Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de IRC la pacienții cu LCM fără tratament anterior (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

Pacienți cu LCM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea CALQUENCE la pacienții cu LCM au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II, deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament (ACE-LY-004) care a inclus 124 pacienți tratați anterior. Tuturor pacienților li s-a administrat CALQUENCE pe cale orală, în doză de 100 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Studiul nu a inclus pacienții cărora li se administrase tratament anterior cu inhibitori TKB sau BCL-2. Obiectivul principal a fost rata răspunsului general (RRG) evaluată de investigator conform clasificării Lugano pentru limfomul non-Hodgkin (*non-Hodgkin's lymphoma*, LNH). Un obiectiv suplimentar de evaluare a fost durata răspunsului (DR). Rezultatele eficacității la analiza finală (54 de luni) sunt prezentate în tabelul 17.

La analiza finală, vârsta mediană a fost de 68 de ani (interval 42 – 90 de ani), 79,8% erau bărbați, iar 74,2% erau caucazieni. La momentul inițial, 92,8% dintre pacienți aveau un status al performanței ECOG 0 sau 1. Timpul median de la diagnostic a fost de 46,3 luni iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval 1 - 5), incluzând cei 17,7% dintre pacienții cu transplant anterior de celule stem. Cele mai frecvente tratamente anterioare au avut la bază schema terapeutică CHOP (51,6%) și citarabina (ARA-C) (33,9%). La momentul inițial, 37,1% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră cu diametrul cel

mai mare ≥ 5 cm, iar 72,6% aveau implicare extraganglionară, incluzând cei 50,8% dintre pacienții cu afectare a măduvei osoase. Scorul MIPI simplificat (care include vârsta, scorul ECOG și valorile inițiale de lactat dehidrogenază și ale numărului de leucocite) a fost intermediar la 43,5% dintre pacienți și ridicat la 16,9% dintre pacienți.

Tabelul 17. RRG și DR la pacienții cu LCM din studiul ACE-LY-004 la analiza finală de 54 luni

	Evaluarea investigatorului la 54 luni N=124 n (%) (ÎI 95%*)
Rata răspunsului general (RRG)	
Rata răspunsului general	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Răspuns complet	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Răspuns parțial	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Nu poate fi estimată [†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Durata răspunsului (DR)	
Valoarea mediană (luni)	28,6 (17,5; 39,1)
ÎI=interval de încredere *95% interval de încredere binomial exact. †Include subiecți fără nicio evaluare adecvată a bolii după momentul inițial.	

Populația pediatrică

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Calquence la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) acalabrutinib și a metabolitului său activ, ACP-5862, au fost studiate la subiecți sănătoși și la pacienți cu afecțiuni maligne cu celule B. Expunerea la acalabrutinib este proporțională cu doza și atât acalabrutinib, cât și ACP-5862 au o FC aproape liniară la administrarea unor doze cuprinse între 75 și 250 mg. Modelarea FC populațională sugerează că farmacocinetica acalabrutinib și a ACP-5862 este similară la pacienți cu afecțiuni maligne cu celule B diferite. La doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi administrată pacienților cu afecțiuni maligne cu celule B (inclusiv LLC), media geometrică a concentrațiilor plasmatice zilnice la starea de echilibru în funcție de timp (ASC_{24ore}) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) pentru acalabrutinib au fost de 1679 ngxora/ml și, respectiv, de 438 ng/ml, iar pentru ACP-5862 au fost de 4166 ngxora/ml și, respectiv, de 446 ng/ml.

S-a demonstrat bioechivalența între Calquence sub formă de comprimate și Calquence sub formă de capsule. Calquence sub formă de comprimate conține acalabrutinib maleat, o formă de sare a acalabrutinib, care prezintă o solubilitate mai mare în condiții de pH crescut, în comparație cu acalabrutinib sub formă de bază, care constituie substanța activă din Calquence capsule. Calquence sub formă de comprimate prezintă astfel o absorbție mai bună atunci când este administrat concomitent cu medicamente care reduc secreția de acid gastric.

Absorbție

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (T_{max}) a fost de 0,2-3,0 ore pentru acalabrutinib și de 0,5-4,0 ore pentru ACP-5862. Biodisponibilitatea absolută a Calquence a fost de 25%.

Efectul alimentelor asupra acalabrutinib

La voluntarii sănătoși, administrarea unei singure doze de 100 mg de acalabrutinib sub formă de comprimate în timpul unei mese hipercalorice și cu conținut ridicat de grăsimi (aproximativ 918 calorii, 59 grame carbohidrați, 59 grame lipide și 39 grame proteine) nu a influențat valorile medii ale ASC comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valorile C_{max} rezultate au scăzut cu 54% și T_{max} a fost întârziat cu 1-2 ore.

Distribuție

Proporția legării reversibile de proteinele plasmatice umane a fost de 99,4% pentru acalabrutinib și de 98,8% pentru ACP-5862. Raportul mediu sânge-plasmă *in vitro* a fost de 0,8 pentru acalabrutinib și de 0,7 pentru ACP-5862. Volumul de distribuție mediu la starea de echilibru (V_{ss}) a fost de aproximativ 34 l pentru acalabrutinib.

Biotransformare/metabolizare

In vitro, acalabrutinib este predominant metabolizat de enzimele CYP3A și în proporție minoră prin conjugarea cu glutation și hidroliză amidică. ACP-5862 a fost identificat ca metabolit principal în plasmă, care ulterior a fost metabolizat în special prin oxidare mediată de CYP3A, cu o medie geometrică a expunerii (ASC) de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât expunerea la acalabrutinib. ACP-5862 are o putere de inhibiție a TKB cu aproximativ 50% mai mică decât cea a acalabrutinib.

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 sau UGT2B7 la concentrații relevante clinic și probabilitatea ca acesta să afecteze clearance-ul medicamentelor substrat pentru aceste enzime ale CYP este foarte redusă.

Studiile *in vitro* indică faptul că ACP-5862 nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 sau UGT2B7 la concentrații relevante clinic și probabilitatea ca acesta să afecteze clearance-ul medicamentelor substrat pentru aceste enzime ale CYP este foarte redusă.

Interacțiuni cu proteinele transportoare

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib și ACP-5862 sunt substraturi pentru gp-P și BCRP. Cu toate acestea, este improbabil ca administrarea concomitent cu inhibitori ai BCRP să determine interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic. Administrarea concomitent cu un inhibitor al OATP1B1/1B3 (rifampicină în doză unică de 600 mg) a determinat o creștere a valorilor C_{max} și ASC ale acalabrutinib de 1,2 ori și, respectiv, de 1,4 ori (N=24, subiecți sănătoși), ceea ce nu este relevant din punct de vedere clinic.

La administrarea în concentrații relevante clinic, acalabrutinib și ACP-5862 nu inhibă gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 și MATE2-K. Acalabrutinib poate inhiba BCRP de la nivel intestinal, în timp ce ACP-5862 poate inhiba MATE1 la administrarea în concentrații relevante clinic (vezi pct. 4.5). Acalabrutinib nu inhibă MATE1, iar ACP-5862 nu inhibă BCRP la administrarea în concentrații relevante clinic.

Eliminare

După administrarea unei singure doze orale de 100 mg de acalabrutinib sub formă de comprimate, media geometrică a timpului terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru acalabrutinib a fost de 1,4 ore. Pentru metabolitul activ ACP-5862, $t_{1/2}$ a fost de 6,6 ore.

Valoarea medie a clearance-ului oral aparent (CL/F) a fost de 134 l/oră pentru acalabrutinib și de 22 l/oră pentru ACP-5862 la toți pacienții cu afecțiuni maligne cu celule B.

După administrarea unei singure doze de 100 mg de acalabrutinib marcate radioactiv [^{14}C] la voluntari sănătoși, 84% din doza administrată a fost recuperată din materiile fecale și 12% din doză a fost recuperată din urină, mai puțin de 2% din doză fiind excretată sub formă de acalabrutinib nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (>18 ani), sexul, rasa (caucaziană, afro-americană) și greutatea corporală nu au avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii acalabrutinib și a metabolitului său activ, ACP-5862.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu Calquence la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență renală

Acalabrutinib este eliminat în proporție minimală pe cale renală. Nu s-a efectuat niciun studiu farmacocinetic la pacienți cu insuficiență renală.

Pe baza analizei FC populaționale, nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere farmacocinetic între cei 408 de subiecți cu insuficiență renală ușoară (RFG e între 60 și 89 ml/min/1,73 m², conform estimării prin ecuația MDRD), cei 109 subiecți cu insuficiență renală moderată (RFG e între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) și cei 192 de subiecți cu funcție renală în parametri normali (RFG e mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m²). Farmacocinetica acalabrutinib nu a fost caracterizată la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG e sub 29 ml/min/1,73 m²) sau la cei cu insuficiență renală necesitând tratament prin dializă. Pacienții cu niveluri ale creatininei de 2,5 ori mai mari decât LSVN instituțională nu au fost incluși în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Acalabrutinib este metabolizat pe cale hepatică. În studiile dedicate efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică (IH) comparativ cu pacienți cu funcție hepatică normală (N=6), expunerea la acalabrutinib (ASC) a crescut de 1,9 ori, 1,5 ori și de 5,3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (N=6) (Clasificarea Child-Pugh clasa A), moderată (N=6) (Clasificarea Child-Pugh clasa B) și, respectiv, severă (N=8) (Clasificarea Child-Pugh clasa C). La subiecții din grupul cu IH moderată, modificările markerilor relevanți pentru capacitatea de eliminare a medicamentelor nu au fost însă semnificative, prin urmare este posibil ca efectul insuficienței hepatice moderate să fi fost subestimat în cadrul acestui studiu. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au fost observate diferențe relevante clinic între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (N=79) sau moderată (N=6) (valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST) și cei cu funcție hepatică normală (N=613) (valori ale bilirubinei totale și AST în limitele LSVN) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu acalabrutinib.

Genotoxicitate/mutagenicitate/fototoxicitate

Acalabrutinib nu a fost mutagen în cadrul testului mutației inverse bacteriene, al testului *in vitro* pentru detectarea aberațiilor cromozomiale sau al testului *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece.

Pe baza testelor de fototoxicitate *in vitro* pe linii celulare 3T3, se consideră că acalabrutinib prezintă un risc scăzut de fototoxicitate la om.

Toxicitatea după doze repetate

La șobolani au fost observate modificări microscopice la nivelul pancreasului, minimale până la ușoare ca severitate (hemoragie/pigmenți/inflamație/fibroză în insulele pancreatice) la toate dozele testate. Au fost observate modificări non-adverse, minimale până la ușoare ca severitate, la nivelul rinichilor (bazofilie tubulară, regenerare tubulară și inflamație) în studii cu durată de până la 6 luni în care s-a administrat la șobolani doza maximă fără efecte adverse observabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) de 30 mg/kg și zi. Expunerile medii (ASC) în cazul administrării NOAEL la șobolani masculi și femele corespund unui nivel de 0,6 ori și respectiv 1,0 ori expunerea clinică la doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Doza minimă cu efecte adverse observabile (*Lowest Adverse Observed Effect Level*, LOAEL) la care au fost înregistrate modificări reversibile la nivel renal (degenerare tubulară moderată) și hepatic (necroza hepatocitelor individuale) în studiul pe termen lung la șobolani a fost de 100 mg/kg și zi, și a determinat o expunere de 4,2 ori mai mare decât expunerea cu doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. În studii cu durată de 9 luni efectuate la câini, NOAEL a fost de 10 mg/kg și zi, ceea ce corespunde unei expuneri de 3 ori mai mare decât ASC la doza clinică recomandată. La administrarea unei doze de 30 mg/kg și zi la câini (de 9 ori mai mare decât ASC clinică) au fost observate degenerări tubulare minimale la nivelul rinichilor, scăderi ușoare ale greutatei splinei, scăderi tranzitorii, minimale până la ușoare, ale masei eritrocitare și creșteri ale ALT și ALP. Toxicitățile cardiace la șobolani (hemoragie, inflamație, necroză miocardică) și câini (inflamație perivasculară/vasculară) au fost înregistrate numai la animale decedate pe parcursul studiilor, în contextul administrării de doze mai mari decât doza maximă tolerată (DMT). Expunerile la șobolani și câini asociate cu modificări cardiace au fost cel puțin de 6,8 ori și, respectiv, de 25 ori mai mari decât ASC clinică. Reversibilitatea acestor modificări cardiace nu a putut fi evaluată deoarece acestea au fost observate numai la administrarea unor doze peste DMT.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la șobolanii masculi sau femele la expuneri de 10 sau, respectiv, 9 ori mai mari decât ASC clinică la doza recomandată.

Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării și supraviețuirii embrio-fetale la femelele de șobolan gestante, în cazul unor expuneri de aproximativ 9 ori mai mari decât ASC observată la pacienții tratați cu doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. În două studii de evaluare a efectelor asupra reproducerii la șobolani, au fost observate cazuri de distocie (travaliu dificil/prelungit) la expuneri de > 2,3 ori mai mari decât expunerea clinică la doza de 100 mg de două ori pe zi. S-a confirmat prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ în plasma fetoșilor de șobolan. Prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ a fost depistată în laptele matern al femelelor de șobolan.

Într-un studiu de toxicitate embrio-fetală pe femele de iepure gestante au fost observate scăderi ale greutateii fetoșilor și întârzieri ale osificării la niveluri de expunere asociate cu toxicitate maternă care au fost de 2,4 ori mai mari decât valorile ASC la om atunci când s-a administrat doza recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție (E463)
Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Copovidonă
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Trigliceride cu lanț mediu
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaje cu blistere din aluminiu/aluminiu, cu simbolurile soarelui/lunii, care conțin 8 sau 10 comprimate filmate. Cutii a câte 56 sau 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările

locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 noiembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CAPSULE 100 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Calquence 100 mg capsule
acalabrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acalabrutinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
56 capsule
60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare pe cale orală
Capsulele trebuie înghițite întregi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

calquence

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CAPSULE 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CALQUENCE 100 mg capsule
acalabrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Simbolul soare/lună

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE 100 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Calquence 100 mg comprimate filmate
acalabrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acalabrutinib 100 mg (sub formă de acalabrutinib maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare pe cale orală
Comprimatele trebuie înghițite întregi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1479/003 56 comprimate filmate
EU/1/20/1479/004 60 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

calquence

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER COMPRIMATE 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CALQUENCE 100 mg comprimate
acalabrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Simbolul soare/lună

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Calquence 100 mg capsule acalabrutinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Calquence și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Calquence
3. Cum să luați Calquence
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Calquence
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Calquence și pentru ce se utilizează

Ce este Calquence

- Calquence conține substanța activă acalabrutinib.
- Aparține unei clase de medicamente denumite inhibitori ai tirozin kinazei Bruton (TKB).

Pentru ce se utilizează Calquence

Calquence este utilizat pentru tratarea adulților cu leucemie limfocitară cronică (LLC).

LLC este un cancer al celulelor albe ale sângelui denumite limfocite B (sau celule B). Aceste celule fac parte din sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului).

Calquence este utilizat pentru tratamentul adulților cu limfom cu celule de manta (LCM).

LCM este un tip de cancer al sângelui care afectează ganglionii limfatici.

Cum acționează Calquence

Calquence acționează prin blocarea TKB, o proteină din organism care ajută celulele canceroase să crească și să supraviețuiască. Prin blocarea TKB, Calquence ajută la distrugerea celulelor canceroase și poate reduce numărul acestora, ceea ce poate încetini evoluția bolii dumneavoastră.

Dacă aveți orice fel de întrebări legate de modul în care acționează Calquence sau despre motivul pentru care acesta v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Calquence

Nu luați Calquence:

- dacă sunteți alergic la acalabrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Calquence.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Calquence, dacă:

- ați avut vreodată vânătași sau sângerări neobișnuite sau dacă luați medicamente care vă cresc riscul de sângerări (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- aveți o infecție (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- vi s-a efectuat recent sau urmează să vi se efectueze o operație. Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul cu Calquence înainte și după o procedură medicală, chirurgicală sau stomatologică.
- ați avut vreodată hepatita B (o infecție a ficatului) - aceasta deoarece Calquence poate face ca hepatita B să redevină activă și, astfel, medicul dumneavoastră va trebui să fie atent dacă apar semne de reactivare a acestei infecții (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- aveți sau ați avut vreodată bătăi neregulate ale inimii (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă apare o leziune nouă sau observați orice modificare a aspectului unei zone a pielii, deoarece aveți un risc crescut de apariție a cancerului de piele, vezi punctul 4. Utilizați protecție solară și efectuați examinări dermatologice periodice.

Medicul dumneavoastră vă va verifica numărul celulelor sanguine ori de câte ori este necesar pe durata tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Calquence împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, în special dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- antibiotice pentru infecții bacteriene - cum este claritromicină
- medicamente pentru infecții fungice - cum este posaconazol, itraconazol, voriconazol
- ketoconazol – un medicament pentru sindromul Cushing (o afecțiune în care organismul produce o cantitate prea mare din hormonul denumit cortizol)
- medicamente pentru infecția cu HIV - cum este indinavir și ritonavir
- medicamente pentru hepatita C – cum este telaprevir
- rifampicină - un antibiotic pentru infecții bacteriene (tuberculoză)
- ergotamină – un medicament pentru migrene
- conivaptan – un medicament pentru valori scăzute ale sodiului în sânge
- metformin – un medicament pentru reducerea cantității de zahăr din sânge
- ciclosporină - un medicament pentru prevenirea rejektului de organ
- medicamente pentru convulsii (crize) sau epilepsie - cum este carbamazepină și fenitoină

- pimozidă – un medicament utilizat pentru sindromul Tourette (afecțiune care cauzează mișcări corporale necontrolate sau articularea involuntară de sunete sau cuvinte)
- sunătoare - o plantă medicinală utilizată pentru tratarea depresiei
- teofilină – un medicament utilizat pentru simptome cum sunt respirație șuierătoare, dificultăți la respirație și senzație de apăsare în piept
- medicamente pentru reducerea secreției de acid gastric:
 - antiacide - cum este carbonatul de calciu. Calquence trebuie administrat cu 2 ore înainte sau la 2 ore după ce ați luat aceste medicamente.
 - blocante ale receptorilor histaminergici H2 - cum sunt ranitidina și famotidina. Calquence trebuie administrat cu 2 ore înainte sau la 10 ore după ce ați luat aceste medicamente.
 - inhibitori de pompă de protoni - precum omeprazolul. Trebuie să evitați să utilizați aceste medicamente în timp ce luați Calquence.
- metotrexat - un medicament utilizat în tratarea unor afecțiuni cum sunt artrita reumatoidă, psoriazis și colită ulcerativă, cauzate de funcționarea incorectă a sistemului imunitar.
 - Acest medicament trebuie utilizat cu cel puțin 6 ore înainte sau după ce ați luat Calquence.

Medicamente care cresc riscul de sângerare

Calquence vă poate face să sângerati mai ușor. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente care cresc riscul de apariție a sângerărilor:

- Antiagregante plachetare (care împiedică formarea cheagurilor) precum acidul acetilsalicilic și clopidogrelul.
- Anticoagulante (care subțiază sângele) cum sunt warfarină sau enoxaparină.

Sarcina

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Calquence dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Calquence ar putea avea efecte nocive asupra fătului.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Calquence și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze de Calquence. Nu se cunoaște dacă Calquence se excretă în laptele matern.

Conducerea și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul Calquence să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți amețit, slăbit sau obosit în timp ce luați Calquence, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Calquence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Calquence

Calquence vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului. Luați întotdeauna Calquence exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

În funcție de tipul dumneavoastră de cancer, Calquence poate fi luat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului.

Cât de mult să luați Calquence

- Doza uzuală este de o capsulă (100 mg) de două ori pe zi. Luați dozele la interval de 12 ore una de

cealaltă.

Cum să luați Calquence

- Înghițiți capsula întregă, cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Nu mestecați, dizolvați sau deschideți capsulele deoarece acest lucru poate modifica timpul de absorbție a medicamentului în organism.
- Puteți lua Calquence împreună cu alimente sau între mese.
- Puteți verifica când ați luat ultima capsulă de Calquence uitându-vă pe blister. Imaginile de pe blister vă vor ajuta să luați doza la momentul corect - soarele pentru doza de dimineață și luna pentru doza de seară.

Dacă luați mai mult Calquence decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Calquence decât trebuie, prezentați-vă imediat la medicul dumneavoastră sau la cel mai apropiat spital. Luați capsulele și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați o doză

- Dacă au trecut mai puțin de 3 ore de la momentul la care obișnuți să vă administrați doza, luați doza uitată imediat. Luați următoarea doză la momentul obișnuit.
- Dacă au trecut mai mult de 3 ore de la momentul la care obișnuți să vă administrați doza, nu mai luați doza uitată. Luați următoarea doză la momentul obișnuit.
- Nu luați o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Calquence și contactați un medic sau mergeți imediat la cea mai apropiată unitate de primiri urgente dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

Reacții adverse grave foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare în diferite locuri, inclusiv la nivelul pielii, intestinului și creierului. Simptomele pot fi scaune negre sau scaune cu sânge, urină de culoare roz sau brun, sângerări nazale, vânătăi, sângerare neobișnuită, vărsături sau tuse cu sânge, amețală, slăbiciune, confuzie.
- Infecții. Semnele pot include febră, frisoane, senzație de slăbiciune sau confuzie, tuse, dificultăți de respirație [Pneumonie, **o reacție adversă foarte frecventă** (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sau infecții cu Aspergillus, **o reacție adversă mai puțin frecventă** (poate afecta până la 1 din 100 de persoane)].

Reacții adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bătăi rapide ale inimii, bătăi neregulate ale inimii, puls slab sau neregulat, amețală, stare de leșin, disconfort la nivelul toracelui sau dificultăți de respirație (semne ale unor tulburări ale ritmului cardiac cunoscute sub denumirea de fibrilație atrială și flutter atrial).
- febră, frisoane, greață, vărsături, confuzie, dificultăți de respirație, convulsii, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure sau închisă la culoare, stări neobișnuite de oboseală sau dureri musculare sau la nivelul articulațiilor. Acestea pot fi simptome ale sindromului de liză tumorală (SLT) – o afecțiune cauzată de distrugerea rapidă a celulelor tumorale.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri musculare sau la nivelul articulațiilor
- durere de cap
- erupție trecătoare pe piele
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie
- senzație de rău (greață), vărsături, durere de stomac, constipație (scaune rare sau greu de eliminat), diaree (scaune frecvente sau inconsistente)
- scăderea numărului de celule roșii, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe din sânge) sau scăderea numărului de celule care ajută la formarea cheagurilor de sânge (trombocite)
- tensiune arterială crescută
- amețeală
- durere de cap, senzație de tensiune la nivelul ochilor, nasului și obrazilor (sinuzită)
- durere în gât și secreții nazale (rinofaringită)
- infecție la nivelul tractului respirator superior
- infecție a tractului urinar (durere sau senzație de arsură la eliminarea urinei).
- cancere noi, inclusiv cancerul de piele, pot apărea în timpul tratamentului cu Calquence (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte de a lua Calquence”)
- herpes

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- niveluri crescute ale enzimelor hepatice (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza) în analizele din sânge [atunci când este utilizat în asociere cu alte medicamente recomandate pentru tratamentul limfomului cu celule de manta (LCM)]
- bronșită
- febră, frisoane, stare de slăbiciune, confuzie, vărsături și îngălbenirea pielii sau a globilor oculari (icter) – acestea pot fi semne de hepatită B (o infecție hepatică) reactivată
- inflamația plămânilor (pneumonită)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- pierderi de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere a vederii - acestea pot fi semne ale unei infecții grave a creierului (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP)
- limfocitoză (o cantitate mai mare decât cea normală de limfocite, un tip de celule albe din sânge).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Calquence

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe folia blisterului și pe cutie după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Calquence

Substanța activă este acalabrutinib. Fiecare capsulă conține acalabrutinib 100 mg.

Celelalte componente sunt:

- Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, amidon de porumb parțial pregelatinizat, stearat de magneziu (E470b) și amidonglicolat de sodiu (vezi pct 2. “Calquence conține sodiu”).
- Învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și carmin indigo (E132).
- Cerneală de inscripționare: shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520) și hidroxid de amoniu.

Cum arată Calquence și conținutul ambalajului

Calquence este o capsulă gelatinoasă cu corp galben și capac albastru, cu dimensiunea de 20 mm, inscripționată cu “ACA 100 mg” cu negru.

Calquence este furnizat sub formă de blistere din aluminiu care conțin 6 sau 8 capsule. Fiecare cutie conține 56 sau 60 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

Calquence 100 mg comprimate filmate acalabrutinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Calquence și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Calquence
3. Cum să luați Calquence
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Calquence
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Calquence și pentru ce se utilizează

Ce este Calquence

- Calquence conține substanța activă acalabrutinib.
- Aparține unei clase de medicamente denumite inhibitori ai tirozin kinazei Bruton (TKB).

Pentru ce se utilizează Calquence

Calquence este utilizat pentru tratarea adulților cu leucemie limfocitară cronică (LLC).

LLC este un cancer al celulelor albe ale sângelui denumite limfocite B (sau celule B). Aceste celule fac parte din sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului).

Calquence este utilizat pentru tratamentul adulților cu limfom cu celule de manta (LCM).

LCM este un tip de cancer al sângelui care afectează ganglionii limfatici.

Cum acționează Calquence

Calquence acționează prin blocarea TKB, o proteină din organism care ajută celulele canceroase să crească și să supraviețuiască. Prin blocarea TKB, Calquence ajută la distrugerea celulelor canceroase și poate reduce numărul acestora, ceea ce poate încetini evoluția bolii dumneavoastră.

Dacă aveți orice fel de întrebări legate de modul în care acționează Calquence sau despre motivul pentru care acesta v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Calquence

Nu luați Calquence:

- dacă sunteți alergic la acalabrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Calquence.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Calquence, dacă:

- ați avut vreodată vânătăi sau sângerări neobișnuite sau dacă luați medicamente care vă cresc riscul de sângerări (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- aveți o infecție (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- vi s-a efectuat recent sau urmează să vi se efectueze o operație. Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul cu Calquence înainte și după o procedură medicală, chirurgicală sau stomatologică.
- ați avut vreodată hepatita B (o infecție a ficatului) - aceasta deoarece Calquence poate face ca hepatita B să redevină activă și, astfel, medicul dumneavoastră va trebui să fie atent dacă apar semne de reactivare a acestei infecții (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- aveți sau ați avut vreodată bătăi neregulate ale inimii (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă apare o leziune nouă sau observați orice modificare a aspectului unei zone a pielii, deoarece aveți un risc crescut de apariție a cancerului de piele, vezi punctul 4. Utilizați protecție solară și efectuați examinări dermatologice periodice.

Medicul dumneavoastră vă va verifica numărul celulelor sanguine ori de câte ori este necesar pe durata tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Calquence împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, în special dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- antibiotice pentru infecții bacteriene - cum este claritromicină
- medicamente pentru infecții fungice - cum este posaconazol, itraconazol, voriconazol
- ketoconazol – un medicament pentru sindromul Cushing (o afecțiune în care organismul produce o cantitate prea mare din hormonul denumit cortizol)
- medicamente pentru infecția cu HIV - cum este indinavir și ritonavir
- medicamente pentru hepatita C – cum este telaprevir
- rifampicină - un antibiotic pentru infecții bacteriene (tuberculoză)
- ergotamină – un medicament pentru migrene
- conivaptan – un medicament pentru valori scăzute ale sodiului în sânge
- metformin – un medicament pentru reducerea cantității de zahăr din sânge
- ciclosporină – un medicament pentru prevenirea rejektului de organ
- medicamente pentru convulsii (crize) sau epilepsie - cum este carbamazepină și fenitoină

- pimozidă – un medicament utilizat pentru sindromul Tourette (afecțiune care cauzează mișcări corporale necontrolate sau articularea involuntară de sunete sau cuvinte)
- sunătoare - o plantă medicinală utilizată pentru tratarea depresiei
- teofilină – un medicament utilizat pentru simptome cum sunt respirație șuierătoare, dificultăți la respirație și senzație de apăsare în piept
- metotrexat - un medicament utilizat în tratarea unor afecțiuni cum sunt artrita reumatoidă, psoriazis și colită ulcerativă, cauzate de funcționarea incorectă a sistemului imunitar.
 - Acest medicament trebuie utilizat cu cel puțin 6 ore înainte sau după ce ați luat Calquence.

În timpul tratamentului cu Calquence sub formă de comprimate puteți lua medicamente pentru reducerea acidității gastrice, cum sunt: antiacide (carbonat de calciu), blocante ale receptorilor histaminergici-H2 (ranitidină și famotidină) și inhibitori de pompă de protoni (omeprazol).

Medicamente care cresc riscul de sângerare

Calquence vă poate face să sângerați mai ușor. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente care cresc riscul de apariție a sângerărilor:

- Antiagregante plachetare (care împiedică formarea cheagurilor) precum acidul acetilsalicilic și clopidogrelul.
- Anticoagulante (care subțiază sângele) cum sunt warfarină sau enoxaparină.

Sarcina

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Calquence dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Calquence ar putea avea efecte nocive asupra fătului.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Calquence și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze de Calquence. Nu se cunoaște dacă Calquence se excretă în laptele matern.

Conducerea și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul Calquence să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți amețit, slăbit sau obosit în timp ce luați Calquence, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Calquence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Calquence

Calquence vă va fi prescris numai de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului. Luați întotdeauna Calquence exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

În funcție de tipul dumneavoastră de cancer, Calquence poate fi luat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului.

Cât de mult să luați Calquence

- Doza uzuală este de un comprimat (100 mg) de două ori pe zi. Luați dozele la interval de 12 ore una de cealaltă.

Cum să luați Calquence

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Nu mestecați, sfărâmați, dizolvați sau rupeți comprimatele.
- Puteți lua Calquence împreună cu alimente sau între mese.
- Puteți verifica când ați luat ultimul comprimat de Calquence uitându-vă pe blister. Imaginile de pe blister vă vor ajuta să luați doza la momentul corect - soarele pentru doza de dimineață și luna pentru doza de seară.

Dacă luați mai mult Calquence decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Calquence decât trebuie, prezentați-vă imediat la medicul dumneavoastră sau la cel mai apropiat spital. Luați comprimatele și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați o doză

- Dacă au trecut mai puțin de 3 ore de la momentul la care obișnuiți să vă administrați doza, luați doza uitată imediat. Luați următoarea doză la momentul obișnuit.
- Dacă au trecut mai mult de 3 ore de la momentul la care obișnuiți să vă administrați doza, nu mai luați doza uitată. Luați următoarea doză la momentul obișnuit.
- Nu luați o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Calquence și contactați un medic sau mergeți imediat la cea mai apropiată unitate de primiri urgențe dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

Reacții adverse grave foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Sângerare în diferite locuri, inclusiv la nivelul pielii, intestinului și creierului. Simptomele pot fi scaune negre sau scaune cu sânge, urină de culoare roz sau brun, sângerări nazale, vânătăi, sângerare neobișnuită, vărsături sau tuse cu sânge, amețală, slăbiciune, confuzie.
- Infecții. Semnele pot include febră, frisoane, senzație de slăbiciune sau confuzie, tuse, dificultăți de respirație [Pneumonie, **o reacție adversă foarte frecventă** (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sau infecții cu *Aspergillus*, **o reacție adversă mai puțin frecventă** (poate afecta până la 1 din 100 de persoane)].

Reacții adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- bătăi rapide ale inimii, bătăi neregulate ale inimii, puls slab sau neregulat, amețală, stare de leșin, disconfort la nivelul toracelui sau dificultăți de respirație (semne ale unor tulburări ale ritmului cardiac cunoscute sub denumirea de fibrilație atrială și flutter atrial).
- febră, frisoane, greață, vărsături, confuzie, dificultăți de respirație, convulsii, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure sau închisă la culoare, stări neobișnuite de oboseală sau dureri musculare sau la nivelul articulațiilor. Acestea pot fi simptome ale sindromului de liză tumorală (SLT) – o afecțiune cauzată de distrugerea rapidă a celulelor tumorale.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri musculare sau la nivelul articulațiilor
- durere de cap
- erupție trecătoare pe piele
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie
- senzație de rău (greață), vărsături, durere de stomac, constipație (scaune rare sau greu de eliminat), diaree (scaune frecvente sau inconsistente)
- scăderea numărului de celule roșii, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe din sânge) sau scăderea numărului de celule care ajută la formarea cheagurilor de sânge (trombocite)
- tensiune arterială crescută
- amețală
- durere de cap, senzație de tensiune la nivelul ochilor, nasului și obrazilor (sinuzită)
- durere în gât și secreții nazale (rinofaringită)
- infecție la nivelul tractului respirator superior
- infecție a tractului urinar (durere sau senzație de arsură la eliminarea urinei)
- cancere noi, inclusiv cancerul de piele, pot apărea în timpul tratamentului cu Calquence (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte de a lua Calquence”)
- herpes

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- niveluri crescute ale enzimelor hepatice (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza) în analizele de sânge [atunci când este utilizat în asociere cu alte medicamente recomandate pentru tratamentul limfomului cu celule de manta (LCM)].
- bronșită
- febră, frisoane, stare de slăbiciune, confuzie, stare de rău și îngălbenirea pielii sau a globilor oculari (icter) – acestea pot fi semne de hepatită B (o infecție hepatică) reactivată.
- inflamația plămânilor (pneumonită)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- pierderi de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere a vederii - acestea pot fi semne ale unei infecții grave a creierului (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP).
- limfocitoză (o cantitate mai mare decât cea normală de limfocite, un tip de celule albe din sânge).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Calquence

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe folia blisterului și pe cutie după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Calquence

Substanța activă este acalabrutinib. Fiecare comprimat filmat conține acalabrutinib 100 mg (sub formă de acalabrutinib maleat).

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), hidroxipropilceluloză de joasă substituție (E463) și stearil fumarat de sodiu (vezi pct 2. “Calquence conține sodiu”).
- Filmul comprimatului: hipromeloză (E464), copovidonă, dioxid de titan (E171), macrogol, trigliceride cu lanț mediu, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Calquence și conținutul ambalajului

Calquence este un comprimat oval, biconvex, de culoare portocalie, cu dimensiuni de 7,5 x 13 mm, marcat cu ‘ACA 100’ pe o față și neted pe cealaltă față.

Calquence este furnizat în blistere din aluminiu, care conțin 8 sau 10 comprimate filmate. Pe fiecare blister sunt prezente simbolurile soarelui/lunii, pentru a vă ajuta să vă luați doza la momentul potrivit – soarele pentru doza de dimineață și luna pentru doza de seară. Ambele blistere – cu simbolul soarelui și al lunii – conțin același medicament. Fiecare cutie conține 56 sau 60 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>