

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Calquence 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg akalabrutiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trda kapsula z rumenim telesom in modrim pokrovčkom, velikosti 1 (20 mm) in z oznako "ACA 100 mg", natisnjeno s črnim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Calquence je kot monoterapija ali v kombinaciji z obinutuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL).

Zdravilo Calquence je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.

Zdravilo Calquence je v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic.

Zdravilo Calquence je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo ali z neodzivno obliko limfoma plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem Brutonove tirozin-kinaze (BTK).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 100 mg akalabrutiniba dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 200 mg).

Odmerni interval je približno 12 ur.

Zdravljenje z zdravilom Calquence je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

V primeru uporabe kombiniranih shem za podatke o odmerjanju posameznih zdravil glejte informacije o predpisovanju vsakega posameznega zdravila (za podrobnosti o kombiniranih shemah glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

Zdravilo Calquence je treba dati 1. dan 1. cikla (vsak cikel traja 28 dni) do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Bendamustin je treba dati v odmerku 90 mg/m² 1. in 2. dan vsakega cikla, skupaj 6 ciklov. Rituksimab je treba dati v odmerku 375 mg/m² 1. dan vsakega cikla, skupaj 6 ciklov. Bolniki, ki po prvih 6 ciklih dosežejo odziv (delen odziv [PR-partial response] ali popoln odziv [CR-complete response]), lahko prejemajo rituksimab kot vzdrževalno zdravljenje v odmerku 375 mg/m² 1. dan vsakega drugega cikla največ 12 dodatnih odmerkov z začetkom v 8. ciklu in do 30. cikla.

Prilagoditve odmerka

Neželeni učinki

Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Calquence v primeru neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Calquence v monoterapiji in zdravilo Calquence v kombinaciji z obinituzumabom, so prikazane v preglednici 1.

Prilagoditve odmerka, ki so v primeru neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje priporočene pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov*

Neželen učinek	Pojav neželenega učinka	Prilagoditev odmerka (začetni odmerek = 100 mg na približno 12 ur)
Trombocitopenija 3. stopnje s krvavitvijo, trombocitopenija 4. stopnje ali nevtropenija 4. stopnje, ki traja dlje kot 7 dni Nehematološki toksični učinki 3. stopnje ali več	Prvi in drugi	Prekinite zdravljenje z zdravilom Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na 1. stopnjo ali izhodiščno raven, se zdravljenje z zdravilom Calquence lahko nadaljuje v odmerku 100 mg na približno 12 ur.
	Tretji	Prekinite zdravljenje z zdravilom Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na 1. stopnjo ali izhodiščno raven, se zdravljenje z zdravilom Calquence lahko nadaljuje z zmanjšano frekvenco v odmerku 100 mg enkrat na dan.
	Četrty	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Calquence.

*Stopnje neželenih učinkov so ocenjene po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

Preglednica 2. Prilagoditve odmerka, ki so v primeru neželenih učinkov* ≥ 3 . stopnje priporočene pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

Neželen učinek	Prilagoditev odmerka bendamustina [†]	Prilagoditev odmerka zdravila Calquence
Nevtropenija	Če je nevtropenija 3. ali 4. stopnje [‡] : Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek	Če nevtropenija 4. stopnje traja več kot 7 dni, uporabo zdravila Calquence prekinite. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z

Neželeni učinek	Prilagoditev odmerka bendamustina [†]	Prilagoditev odmerka zdravila Calquence
	zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	začetnim odmerkom (če gre za prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (če gre za drugi ali tretji pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek pojavi četrtič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.
Trombocitopenija	Če je trombocitopenija 3. ali 4. stopnje: Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	Če je trombocitopenija s pomembno krvavitvijo 3. ali 4. stopnje, uporabo zdravila Calquence prekinite. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z začetnim odmerkom (če gre za prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (če gre za drugi ali tretji pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek trombocitopenije s pomembno krvavitvijo pojavi tretjič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati. Če se neželeni učinek pojavi četrtič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.
Drugi hematološki učinki 4. stopnje [§] ali neobvladljivi toksični učinki 3. stopnje	Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	Prekinite uporabo zdravila Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z začetnim odmerkom (če gre za prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (če gre za drugi ali tretji pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek pojavi četrtič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.
Nehematološki toksični učinki 3. stopnje ali več	Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek zmanjša na 1. stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	Prekinite uporabo zdravila Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na 2. stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z začetnim odmerkom (prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (drugi pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek pojavi tretjič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.

*Stopnje neželenih učinkov so ocenjene po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

[†]Za toksične učinke, ki niso navedeni v tej preglednici, glejte lokalne informacije za predpisovanje bendamustina.

[‡]Pred spremembo odmerka bendamustina razmislite o uporabi mieloičnih rastnih faktorjev.

[§]Limfopenija 4. stopnje je pričakovan izid zdravljenja z bendamustinom in rituksimabom. Prilagoditev odmerka zaradi limfopenije je pričakovana le, če jo raziskovalci ocenijo za klinično pomembno, npr. povezano s ponavljajočimi se okužbami.

*Odmerek je mogoče po zdravnikovi presoji znova povečati, če bolnik zmanjšani odmerek prenaša ≥ 4 tedne.

Za dodatne informacije o obravnavanju toksičnosti glejte informacije za vsako posamezno zdravilo, uporabljeno v kombinaciji z zdravilom Calquence.

Medsebojna delovanja

Priporočila glede uporabe zdravila Calquence z zaviralci ali induktorji CYP3A in zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline so prikazana v preglednici 3 (glejte poglavje 4.5).

Preglednica 3. Uporaba z zaviralci ali induktorji CYP3A in zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline

	Sočasno uporabljeno zdravilo	Priporočena uporaba zdravila Calquence
Zaviralci CYP3A	Močan zaviralec CYP3A	Izogibajte se sočasni uporabi. Če bo uporaba teh zaviralcev kratkotrajna (npr. antiinfektivna zdravila do sedem dni), zdravljenje z zdravilom Calquence prekinite.
	Zmeren zaviralec CYP3A	Odmerka ni treba prilagoditi. Bolnike, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A, skrbno spremljajte glede neželenih učinkov.
	Blag zaviralec CYP3A	Odmerka ni treba prilagoditi.
Induktorji CYP3A	Močan induktor CYP3A	Izogibajte se sočasni uporabi.
Zdravila za zmanjšanje izločanja želodčne kisline	Zaviralci protonske črpalke	Izogibajte se sočasni uporabi.
	Antagonisti receptorjev H2	Zdravilo Calquence vzemite 2 uri pred (ali 10 ur po) antagonistu receptorjev H2.
	Antacidi	Presledek med jemanjem zdravil mora biti vsaj 2 uri.

Izpuščeni odmerek

Bolniku je treba naročiti, naj v primeru, da zamudi odmerek zdravila Calquence za več kot 3 ure, naslednji odmerek vzame ob rednem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka zdravila Calquence, da bi nadomestil izpuščen odmerek.

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom (stari ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Specifičnih kliničnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic so zdravili v kliničnih študijah zdravila Calquence. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina večji od 30 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Vzdrževati je treba hidracijo in redno nadzirati koncentracijo kreatinina v serumu. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se zdravilo Calquence lahko uporabi le, če koristi odtehtajo tveganje; te bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih na dializi ni (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A, Child-Pugh B ali celokupni bilirubin med 1,5- in 3-kratno zgornjo normalno mejo [ZNM], ne glede na vrednost AST) odmerka ni treba prilagoditi. Vendar je treba bolnike z zmerno okvaro jeter natančno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Zdravila Calquence ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C ali celokupni bilirubin > 3-kratna ZNM, ne glede na vrednost AST) (glejte poglavje 5.2).

Huda srčna bolezen

Bolniki s hudimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije zdravila Calquence.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Calquence je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.5). Kapsul se ne sme gristi, raztapljati ali odpirati, ker to lahko vpliva na absorpcijo zdravila v telesu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se pojavile večje krvavitve, vključno s krvavitvami v osrednjem živčevju in gastrointestinalnimi krvavitvami, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Ti dogodki so se pojavili tako pri bolnikih s trombocitopenijo kot tudi pri tistih brez nje. Na splošno pa so bile krvavitve manj hude dogodki, ki so vključevali podplutbe in petehije (glejte poglavje 4.8).

Mehanizem krvavitev ni dobro pojasnjen.

Bolniki, ki prejemajo antitrombotična zdravila, imajo večje tveganje za krvavitve. Pri uporabi antitrombotičnih zdravil je potrebna previdnost in razmisliti je treba o dodatnem nadzoru glede znakov krvavitve, če je sočasna uporaba medicinsko potrebna. Varfarina ali drugih antagonistov vitamina K se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Calquence.

Razmislite o koristih in tveganjih zadržanja zdravila Calquence vsaj 3 dni pred kirurškim posegom in po njem.

Okužbe

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se pojavile resne okužbe (bakterijske, virusne ali glivične), vključno s smrtnimi primeri. Te okužbe so se večinoma pojavile brez nevtropenije; o nevtropeničnih okužbah so poročali pri 10,1 % bolnikov, ki so prejemali monoterapijo in pri 23,9 % bolnikov, ki so prejemali kombinirano zdravljenje. Pojavile so se okužbe zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) in virusa herpesa zoster (HZV), aspergiloza in progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija virusov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Calquence, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Calquence je treba ugotoviti stanje glede virusa hepatitisa B (HBV). Če ima bolnik pozitivne serološke izvide za hepatitis B, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrne bolezni, bolnika pa spremljati in voditi v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi za preprečitev reaktivacije hepatitisa B.

Med uporabo zdravila Calquence v okviru predhodnega ali sočasnega imunosupresivnega zdravljenja so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s primeri s smrtnim izidom. Zdravniki morajo PML upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki imajo nove nevrološke, kognitivne ali vedenjske znake ali simptome, oziroma se jim ti znaki ali simptomi poslabšajo. V primeru suma na PML je treba opraviti ustrezne diagnostične preglede, zdravljenje z zdravilom Calquence pa je treba prekiniti, dokler PML ni izključena. V primeru kakršnega koli dvoma pridejo v poštev napotitev k nevrologu in ustrezni diagnostični postopki za PML, vključno z MR-slikanjem (po možnosti s kontrastom), preiskavo cerebrospinalne tekočine na DNA virusa JC in ponovnimi nevrološkimi ocenami.

Pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za oportunistične okužbe, razmislite o profilaksi v skladu s standardno oskrbo. Bolnike nadzorujte glede znakov in simptomov okužbe ter jih zdravite, kot je medicinsko ustrezno.

Citopenije

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se med zdravljenjem pojavile citopenije 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Kontrolirajte celotno krvno sliko, kot je medicinsko indicirano (glejte poglavje 4.8).

Drugi primarni malignomi

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se pojavili drugi primarni malignomi, vključno s kožnim in nekožnim rakom. O kožnem raku so poročali pogosto. Bolnike nadzorujte glede pojava kožnega raka in jim naročite, naj se zaščitijo pred izpostavljenostjo soncu (glejte poglavje 4.8).

Atrijska fibrilacija

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, se je pojavila atrijska fibrilacija/undulacija. Bolnike nadzorujte glede simptomov atrijske fibrilacije in atrijske undulacije (npr. palpitacij, omotice, sinkope, bolečin v prsih, dispneje) in posnemite EKG, kot je medicinsko indicirano (glejte poglavji 4.5 in 4.2). Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Calquence pojavi atrijska fibrilacija, je treba natančno oceniti tveganje za trombembolično bolezen. Pri bolnikih z velikim tveganjem za trombembolično bolezen je treba razmisliti o strogo nadzorovanem zdravljenju z antikoagulantmi in o drugih možnostih zdravljenja za zdravilo Calquence.

Sindrom tumorske lize

Med zdravljenjem z zdravilom Calquence so poročali o sindromu tumorske lize. Bolnike z domnevnim tveganjem za sindrom tumorske lize (npr. bolnike z izhodiščno obsežno boleznijo) je treba oceniti glede možnega tveganja za ta sindrom in jih natančno spremljati, kot je klinično indicirano.

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so bili zaradi limfoma plaščnih celic (MCL) zdravljeni z zdravilom Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so poročali o intersticijski bolezni pljuč/pnevmonitisu. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki nakazujejo intersticijsko bolezen

pljuč/pnevmonitis (npr. kašelj, dispneja ali hipoksija) in intersticijsko bolezen pljuč/pnevmonitis obravnavajte, kot je klinično indicirano.

Druga zdravila

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A in zdravila Calquence lahko poveča izpostavljenost akalabrutinibu in tako poveča tveganje za toksične učinke. Nasprotno pa lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A zmanjša izpostavljenost akalabrutinibu in tako pomeni tveganje za nezadostno učinkovitost. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A se je treba izogniti. Če bo uporaba teh zaviralcev kratkotrajna (npr. antiinfektivna zdravila do sedem dni), je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti. V primeru uporabe zmernega zaviralca CYP3A je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za nezadostno učinkovitost.

Zdravilo Calquence vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek se presnovita predvsem z encimom 3A4 citokroma P450 (CYP3A4); obe snovi sta substrata P-gp in proteina odpornosti za raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein).

Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo akalabrutiniba v plazmi

Zaviralci CYP3A/P-gp

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP3A/P-gp (200 mg itakonazola enkrat na dan 5 dni) je pri zdravih osebah (N = 17) povečala C_{max} akalabrutiniba za 3,9-krat in njegovo AUC za 5,0-krat.

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A/P-gp se je treba izogniti. Če bodo močni zaviralci CYP3A/P-gp (npr. ketokonazol, konivaptan, klaritromicin, indinavir, itakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) uporabljeni kratek čas, je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP3A (400 mg flukonazola kot enkratni odmerek ali 200 mg izavukonazola kot ponavljajoči odmerek 5 dni) je pri zdravih osebah povečala C_{max} in AUC akalabrutiniba za 1,4-krat do 2-krat, medtem pa sta se C_{max} in AUC aktivnega presnovka ACP-5862 zmanjšala za 0,65-krat do 0,88-krat v primerjavi z uporabo samega akalabrutiniba. V kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A odmerka ni potrebno prilagajati. Bolnike skrbno spremljajte glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo akalabrutiniba v plazmi

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba močnega induktorja CYP3A (600 mg rifampicina enkrat na dan 9 dni) je pri zdravih osebah (N = 24) zmanjšala C_{max} akalabrutiniba za 68 % in njegovo AUC za 77 %.

Sočasni uporabi z močnimi induktorji aktivnosti CYP3A (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin) se je treba izogniti. Sočasnemu zdravljenju s šentjanževko, ki lahko nepredvidljivo zniža koncentracijo akalabrutiniba v plazmi, se je treba izogniti.

Zdravila za zmanjšanje želodčne kisline

Topnost akalabrutiniba se s povečevanjem pH zmanjšuje. Sočasna uporaba akalabrutiniba z antacidom (1 g kalcijevega karbonata) je pri zdravih osebah zmanjšala AUC akalabrutiniba za 53 %. Sočasna uporaba z zaviralcem protonске črpalke (40 mg omeprazola 5 dni) je zmanjšala AUC akalabrutiniba za 43 %.

Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjšanje želodčne kisline, razmislite o uporabi antacida (npr. kalcijevega karbonata) ali antagonistov receptorjev H₂ (npr. ranitidina ali famotidina). V primeru uporabe antacidov mora biti presledek med jemanjem zdravil vsaj 2 uri (glejte poglavje 4.2). V primeru uporabe antagonistov receptorjev H₂ je treba zdravilo Calquence vzeti ali 2 uri pred antagonistom receptorjev H₂ ali 10 ur po njem.

Ker zaviralci protonске črpalke učinkujejo dolgo časa, je mogoče, da časovna ločitev odmerkov zaviralcev protonске črpalke ne odpravi medsebojnega delovanja z zdravilom Calquence, zato se je treba sočasni uporabi izogniti (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko zdravilo Calquence spremeni

Substrati CYP3A

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti, da akalabrutinib v črevesu zavira CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost substratom CYP3A4, ki so občutljivi na presnovo s CYP3A v črevesju. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo akalabrutiniba s peroralno uporabljenimi substrati CYP3A4, ki imajo ozko terapevtsko območje (npr. ciklosporin, ergotamin, pimozyd).

Vpliv akalabrutiniba na substrate CYP1A2

Študije *in vitro* kažejo, da akalabrutinib inducira CYP1A2. Sočasna uporaba akalabrutiniba s substrati CYP1A2 (npr. teofilinom, kofeinom) lahko zmanjša izpostavljenost tem zdravilom.

Učinki akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka ACP-5862 na transportne sisteme zdravil

Akalabrutinib lahko poveča izpostavljenost sočasno uporabljenim substratom BCRP (npr. metotreksatu) z zavrtjem BCRP v črevesu (glejte poglavje 5.2). Da bi zmanjšali možnost za medsebojno delovanje v prebavilih, je treba peroralne substrate BCRP, ki imajo ozko terapevtsko območje (kakršen je metotreksat), vzeti vsaj 6 ur pred ali po akalabrutinibu.

ACP-5862 lahko z zavrtjem MATE1 poveča izpostavljenost sočasno uporabljenim substratom MATE1 (npr. metforminu) (glejte poglavje 5.2). Med sočasno uporabo zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od MATE1 (npr. metformin), je treba bolnike nadzorovati glede znakov spremenjenega prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljanemu zdravilu med prejetjem zdravila Calquence.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Calquence ne zanosijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi akalabrutiniba pri nosečnicah je malo ali jih sploh ni. Na podlagi izsledkov študij na živalih lahko izpostavljenost akalabrutinibu med nosečnostjo pomeni tveganje za plod. Pri podganah so opazili distocijo (težavno ali dolgotrajno skotenje), uporaba pri brejih kunčjih samicah pa je bila povezana z zmanjšano rastjo plodov (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Calquence se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če bolničino klinično stanje zahteva zdravljenje z akalabrutinibom.

Dojenje

Ni znano, ali se akalabrutinib pri človeku izloča v materino mleko. Podatkov o vplivu akalabrutiniba na dojenega otroka ali na nastajanje mleka ni. Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek sta bila prisotna v mleku doječih podgan. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Doječim materam je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Calquence in še 2 dni po njegovem zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Calquence na plodnost pri človeku ni. V predklinični študiji akalabrutiniba na podganjih samcih in samicah niso opazili neželenih učinkov na parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Calquence nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar so med zdravljenjem z akalabrutinibom poročali o utrujenosti in omotici. Bolnikom, ki se jim pojavita ta simptoma, je treba svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Med 1478 bolniki, ki so prejeli zdravilo Calquence v monoterapiji, so bili najpogostejše poročani ($\geq 20\%$) neželeni učinki katere koli stopnje okužba, driska, glavobol, mišično-skeletna bolečina, podplutbe, kašelj, artralgiya, utrujenost, navzea in izpuščaj. Najpogostejše ($\geq 5\%$) poročani neželeni učinki ≥ 3 . stopnje so bili okužba, levkopenija, nevtropenija, anemija, drug primarni malignom in trombocitopenija.

Zdravilo Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom

Med 223 bolniki, ki so prejeli zdravilo Calquence v okviru kombiniranega zdravljenja, so bili najpogostejše ($\geq 20\%$) poročani neželeni učinki katere koli stopnje okužba, mišično-skeletna bolečina, driska, glavobol, levkopenija, nevtropenija, kašelj, utrujenost, artralgiya, navzea, omotica in zaprtje. Najpogostejše ($\geq 5\%$) poročani neželeni učinki ≥ 3 . stopnje so bili levkopenija, nevtropenija, okužba, trombocitopenija in anemija.

Zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

Med 297 bolniki, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so bili najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki zdravila katere koli stopnje nevtropenija, navzea, izpuščaj, driska, mišično-skeletna bolečina, glavobol, utrujenost, bruhanje, zaprtje, anemija in trombocitopenija. Najpogostejše zabeleženi ($\geq 5\%$) neželeni učinki zdravila ≥ 3 . stopnje so bili nevtropenija, izpuščaj, trombocitopenija, anemija, pljučnica, drug primarni malignom, hipertenzija in drug primarni malignom izključujoč nemelanomski kožni rak.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Calquence za zdravljenje hematoloških malignomov, ugotovili naslednje neželene učinke. Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Calquence v obliki monoterapije v celotnem združenem naboru podatkov je bilo 38,2 meseca. Pri bolnikih, ki so zdravilo Calquence prejeli v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, je zdravljenje z zdravilom Calquence mediano trajalo 28,6 meseca.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (SOC) v MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti; najpogostejši neželeni učinki so navedeni najprej. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Neželeni učinki zdravila* pri bolnikih s hematološkimi malignomi, zdravljenih z akalabrutinibom kot monoterapijo (N = 1478)

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	Stopnja $\geq 3^*$ (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	zelo pogosti (25,8)	1,2
	pljučnica	zelo pogosti (15,8)	8,7
	sinuzitis	zelo pogosti (11,4)	0,4
	okužba sečil	pogosti (9,9)	1,8
	bronhitis	pogosti (9,7)	0,6
	okužbe s herpes virusom [†]	pogosti (9,1)	0,9
	nazofaringitis	pogosti (8,3)	0
	okužbe s plesnijo <i>Aspergillus</i> [†]	občasni (0,7)	0,6
	reaktivacija hepatitisa B	občasni (0,4)	0,3
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	drug primarni malignom (DPM) [†]	zelo pogosti (17,6)	6,7
	nemelanomski kožni malignom [†]	pogosti (9,9)	1,4
	DPM (izključujoč nemelanomskega kožnega raka) [†]	pogosti (9,7)	5,5
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija [†]	zelo pogosti (19,4)	17,5
	anemija [†]	zelo pogosti (17,1)	9,5
	trombocitopenija [†]	zelo pogosti (11,5)	6,2
	limfocitoza	občasni (0,5)	0,3
Presnovne in prehranske motnje	sindrom tumorske lize	občasni (0,5)	0,4
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti (36,5)	1,2
	omotica	zelo pogosti (13,9)	0,1
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija/undulacija [†]	pogosti (7,4)	2,3
Žilne bolezni	podplutbe [†]	zelo pogosti (30,9)	0
	kontuzija	zelo pogosti (20,7)	0
	petehije	pogosti (8,9)	0
	ekhimoze	pogosti (5,7)	0

	krvavitev/hematom [†]	zelo pogosti (16,3)	3,2
	gastrointestinalna krvavitev	občasni (0,9)	0,7
	intrakranialna krvavitev	občasni (0,1)	0,1
	hipertenzija [†]	zelo pogosti (11,9)	4,9
	epistaksa	pogosti (8,0)	0,3
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti (36,7)	2,6
	navzea	zelo pogosti (21,8)	0,8
	zaprtje	zelo pogosti (15,2)	0,1
	bolečine v trebuhu [†]	zelo pogosti (14,5)	1,2
	bruhanje	zelo pogosti (14,0)	0,7
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj [†]	zelo pogosti (20,3)	0,9
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina [†]	zelo pogosti (31,9)	1,8
	artralgija	zelo pogosti (24,0)	0,9
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti (23,6)	2,0
	astenija	pogosti (7,0)	0,9
Preiskave[§] (izsledki, ki temeljijo na rezultatih testov)	znižanje hemoglobina [±]	zelo pogosti (47,4)	10,8
	zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev [±]	zelo pogosti (43,9)	24,0
	zmanjšanje števila trombocitov [±]	zelo pogosti (36,9)	9,5

*Po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

[†]Vključuje izraz za več neželenih učinkov.

[±]Pomeni pojavnost laboratorijskih izvidov, ne poročanih neželenih dogodkov.

[§]Prikazano s stopnjami po CTCAE.

Preglednica 5. Neželeni učinki zdravila* pri bolnikih s hematološkimi malignomi, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem z akalabrutinibom (N = 520)

Organski sistem po MedDRA in izraz po MedDRA	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 223		Zdravilo Calquence + BR N = 297	
	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)
Infekcijske in parazitske bolezni				
Okužba zgornjih dihal	zelo pogosti (31,4)	1,8	zelo pogosti (18,2)	0,3
Sinuzitis	zelo pogosti (15,2)	0,4	pogosti (6,4)	0
Nazofaringitis	zelo pogosti (13,5)	0,4	pogosti (5,4)	0
Okužba sečil	zelo pogosti (13)	0,9	zelo pogosti (11,1)	1,7
Pljučnica	zelo pogosti (10,8)	5,4	zelo pogosti (16,2)	8,8

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 223		Zdravilo Calquence + BR N = 297	
Organski sistem po MedDRA in izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)
Bronhitis	pogosti (9,9)	0	pogosti (6,4)	0,3
Okužbe s herpes virusom [†]	pogosti (6,7)	1,3	zelo pogosti (12,8)	1,0
Progresivna multifokalna levkoencefalopatija	občasni (0,4)	0,4	neznano	0
Reaktivacija hepatitisa B	občasni (0,9)	0,1	pogosti (1,3)	0,3
Okužbe s plesnijo Aspergillus [†]	neznano	0	občasni (0,3)	0,3
Neoplazme (benigne, maligne in neopredeljene)				
Drug primarni malignom [†] (DPM)	zelo pogosti (13)	4,0	zelo pogosti (17,8)	7,4
Nemelanomski kožni malignom [†]	pogosti (7,6)	0,4	zelo pogosti (11,1)	2,0
DPM izključujoč nemelanomskega kožnega raka [†]	pogosti (6,3)	3,6	pogosti (9,8)	5,4
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
Nevtropenija [†]	zelo pogosti (31,8)	30	zelo pogosti (54,9)	50,2
Trombocitopenija [†]	zelo pogosti (13,9)	9	zelo pogosti (22,9)	9,8
Anemija [†]	zelo pogosti (11,7)	5,8	zelo pogosti (24,2)	9,4
Limfocitoza	občasni (0,4)	0,4	občasni (0,7)	0
Presnovne in prehranske motnje				
Sindrom tumorske lize	pogosti (1,8)	1,3	pogosti (1,3)	1,3
Bolezni živčevja				
Glavobol	zelo pogosti (43)	0,9	zelo pogosti (30,3)	1,3
Omotica	zelo pogosti (23,8)	0	zelo pogosti (14,5)	0,7
Srčne bolezni				
Atrijska fibrilacija/undulacija [†]	pogosti (3,1)	0,9	pogosti (6,7)	4,0
Žilne bolezni				
Podplutbe [†]	zelo pogosti (38,6)	0	zelo pogosti (14,1)	0,3
Kontuzija	zelo pogosti (27,4)	0	zelo pogosti (11,1)	0
Petehije	zelo pogosti (11,2)	0	pogosti (2,0)	0
Ekhimoze	pogosti (3,1)	0	pogosti (3,0)	0,3
Krvavitev/hematom [†]	zelo pogosti (17,5)	1,3	zelo pogosti (15,5)	1,0
Gastrointestinalna krvavitev	pogosti (3,6)	0,9	občasni (0,3)	0
Intrakranialna krvavitev	občasni (0,9)	0	neznano	0
Hipertenzija [†]	zelo pogosti (13,5)	3,6	zelo pogosti (12,5)	5,7

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 223		Zdravilo Calquence + BR N = 297	
Organski sistem po MedDRA in izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)
Epistaksa	pogosti (8,5)	0	pogosti (2,7)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
Pnevmonitis [±]	-	-	pogosti (2,4)	0,3
Bolezni prebavil				
Driska	zelo pogosti (43,9)	4,5	zelo pogosti (37,4)	3,0
Navzea	zelo pogosti (26,9)	0	zelo pogosti (42,8)	1,3
Zaprtje	zelo pogosti (20,2)	0	zelo pogosti (24,6)	1,0
Bruhanje	zelo pogosti (19,3)	0,9	zelo pogosti (25,6)	0,7
Bolečina v trebuhu [†]	zelo pogosti (14,8)	1,3	zelo pogosti (12,1)	2,0
Bolezni kože in podkožja				
Izpuščaj [†]	zelo pogosti (30,9)	1,8	zelo pogosti (39,1)	9,8
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
Mišično-skeletna bolečina [†]	zelo pogosti (44,8)	2,2	zelo pogosti (34,3)	3,7
Artralgija	zelo pogosti (26,9)	1,3	zelo pogosti (17,5)	0,7
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
Utrujenost	zelo pogosti (30,5)	1,8	zelo pogosti (29,3)	2,7
Astenija	pogosti (7,6)	0,4	zelo pogosti (10,4)	1,0
Preiskave[¶]				
Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev [§]	zelo pogosti (57,4)	35	zelo pogosti (76,8)	56,6
Zmanjšanje števila trombocitov [§]	zelo pogosti (46,2)	10,8	zelo pogosti (69,4)	17,8
Znižanje hemoglobina [§]	zelo pogosti (43,9)	9	zelo pogosti (79,5)	10,8
Zvišanje alanin- aminotransferaze [‡]	-	-	pogosti (9,1)	4,4
Zvišanje aspartat- aminotransferaze [‡]	-	-	pogosti (8,1)	3,0

*Po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

[†]Vključuje izraz za več neželenih učinkov.

[±]Poročali so o enem dogodku s smrtnim izidom.

[§]Pomeni pojavnost laboratorijskih izvidov, ne poročanih neželenih dogodkov.

[¶]Prikazano kot vrednosti stopnje po CTCAE.

[‡]Neželeni učinek le za skupino z zdravilom Calquence + BR v študiji ECHO.

Opis izbranih neželenih učinkov

Ukinitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Med 1478 bolniki, zdravljenimi z monoterapijo zdravila Calquence, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 14,6 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 5,9 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali reaktivacijo hepatitisa B, sepso in drisko.

Med 223 bolniki, zdravljenimi z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 10,8 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 6,7 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali nevtropenijo, drisko in bruhanje.

Med 297 bolniki, zdravljenimi z zdravilom Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 42,8 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali COVID-19, pljučnico zaradi COVID-19, nevtropenijo in pljučnico. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 10,1 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali nevtropenijo in navzeo.

Starejši

Od 1478 bolnikov v kliničnih študijah zdravljenja z monoterapijo zdravila Calquence, jih je bilo 42 % starih več kot 65 in manj kot 75 let, 20,6 % pa 75 let ali več. Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki niso ugotovili klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti.

Od 223 bolnikov v kliničnih študijah zdravljenja z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom, je bilo 47 % bolnikov starih več kot 65 let in manj kot 75 let, 26 % pa 75 let ali več. Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki niso ugotovili klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje akalabrutiniba ni in simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz. Oznaka ATC: L01EL02.

Mehanizem delovanja

Akalabrutinib je selektiven zaviralec Brutonove tirozin-kinaze (BTK). BTK je signalizacijska molekula poti antigenskega receptorja celic B (BCR – B-cell antigen receptor) in poti citokinskih receptorjev. Pri celicah B signalizacija BTK povzroči preživetje in proliferacijo celic B in je potrebna za celično adhezijo, celični promet in kemotakso.

Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek ACP-5862 tvorita kovalentno vez s cisteinskim ostankom na aktivnem mestu BTK; to povzroči ireverzibilno inaktiviranje BTK z minimalnimi izventarčnimi interakcijami.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z malignomi celic B, ki so prejeli 100 mg akalabrutiniba dvakrat na dan, je bila mediana zasedenosti BTK v stanju dinamičnega ravnovesja v periferni krvi ≥ 95 % in se je ohranila v obdobju 12 ur; to je povzročilo inaktiviranje BTK v celotnem priporočenem odmernem intervalu.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv akalabrutiniba na interval QTc so ocenili pri 46 zdravih moških in ženskah v randomizirani, dvojno slepi temeljiti študiji QT s placebom in pozitivnimi kontrolami. Pri supratrapevtskem odmerku, ki je bil 4-kratnik največjega priporočenega odmerka, zdravilo Calquence ni klinično pomembno podaljšalo intervala QT/QTc (tj. ne več ali enako 10 ms) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki s predhodno nezdravljeno KLL

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri predhodno nezdravljeni KLL so ocenili v randomizirani, multicentrični, odprti študiji III. faze (ELEVATE-TN) pri 535 bolnikih. Bolniki so prejeli zdravilo Calquence in obinutuzumab, monoterapijo z zdravilom Calquence ali obinutuzumab skupaj s klorambucilom. V študijo ELEVATE-TN so bili vključeni bolniki, stari 65 let ali več, ali stari od 18 do 65 let s pridruženimi boleznimi; 27,9 % bolnikov je imelo očistek kreatinina < 60 ml/min. Mediano oceno CIRS-G 8 je imelo 16,1 % bolnikov, starih < 65 let. V študiji je bilo dovoljeno, da so bolniki prejeli antitrombotična zdravila. Bolniki, ki so potrebovali antikoagulantno zdravljenje z varfarinom ali enakovrednim antagonistom vitamina K, niso bili vključeni.

Bolnike so v razmerju 1:1:1 randomizirali v 3 skupine, ki so prejemale:

- zdravilo Calquence + obinutuzumab (zdravilo Calquence+G): Zdravilo Calquence so uporabljali v odmerku 100 mg dvakrat na dan od 1. dne 1. ciklusa do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Obinutuzumab je bil uporabljen od 1. dne 2. ciklusa in največ 6 ciklusov zdravljenja. Obinutuzumab v odmerku 1000 mg je bil uporabljen 1. in 2. dan (100 mg 1. dan in 900 mg 2. dan), 8. in 15. dan 2. ciklusa in nato 1000 mg 1. dan od 3. do 7. ciklusa. Vsak cikel je trajal 28 dni.
- monoterapijo z zdravilom Calquence: Zdravilo Calquence so uporabljali v odmerku 100 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.
- obinutuzumab + klorambucil (GClb): Obinutuzumab in klorambucil so uporabljali največ 6 ciklusov zdravljenja. Obinutuzumab v odmerku 1000 mg je bil uporabljen 1. in 2. dan (100 mg 1. dan in 900 mg 2. dan), 8. in 15. dan 1. ciklusa in nato 1000 mg 1. dan od 2. do 6. ciklusa. Klorambucil v odmerku 0,5 mg/kg je bil uporabljen 1. in 15. dan od 1. do 6. ciklusa. Vsak cikel je trajal 28 dni.

Bolnike so stratificirali glede na stanje mutacije z delecijo 17p (prisotna ali odsotna), stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1 v primerjavi z 2) in geografsko regijo (Severna Amerika in Zahodna Evropa v primerjavi z drugimi). Po potrjenem napredovanju bolezni je 45 bolnikov, randomiziranih v skupino z GClb, prešlo na monoterapijo z zdravilom Calquence. Preglednica 6 povzema izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti populacije v študiji.

Preglednica 6. Izhodiščne značilnosti (ELEVATE-TN) bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL

Značilnost	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Starost, leta; mediana (razpon)	70 (41 - 88)	70 (44 - 87)	71 (46 - 91)
Moški, %	62	62	59,9
Belci, %	91,6	95	93,2
Stanje zmogljivosti po ECOG 0 - 1, %	94,4	92,2	94,4
Mediani čas od diagnoze (meseči)	30,5	24,4	30,7
Obsežna bolezen z bezgavkami ≥ 5 cm, %	25,7	38	31,1
Citogenetika/kategorija FISH, %			
Delecija 17p	9,5	8,9	9
Delecija 11q	17,3	17,3	18,6
Mutacija TP53	11,7	10,6	11,9
Nemutirani IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleksen kariotip (≥ 3 nepravilnosti)	16,2	17,3	18,1
Stadij 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

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) v skupini Calquence+G v primerjavi s skupino GClb, kot ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC - Independent Review Committee) na podlagi meril IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) 2008 z vključenim pojasnilom o limfocitozi, povezani z zdravljenjem (Cheson 2012). Po mediano 28,3-mesečnem spremljanju je bilo na podlagi PFS po oceni IRC pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KLL ugotovljeno 90-odstotno statistično značilno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini, ki je prejela kombinacijo Calquence+G, v primerjavi s skupino z GClb. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti po ocenah IRC pri (ELEVATE-TN) bolnikih s KLL

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Preživetje brez napredovanja bolezni*			
Število dogodkov (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dogodki s smrtjo (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	ND (34,2; ND)	22,6 (20,2; 27,6)
ROG [†] (95 % IZ)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Vrednost p	< 0,0001	< 0,0001	-
24-mesečna ocena, % (95 % IZ)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Celokupno preživetje^a			
Dogodki s smrtjo (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Najboljši celokupni delež odziva* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % IZ)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Vrednost p	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo, CR = popoln odziv, CRi = popoln odziv z nepopolnim okrevanjem krvne slike, nPR = nodularni delni odziv, PR = delni odziv.

*Po oceni IRC.

†Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

^a Mediano OS ni bilo doseženo ne v eni ne v drugi skupini.

Rezultati PFS z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom ali brez njega so bili po podskupinah skladni, vključno z značilnostmi velikega tveganja. V populaciji s KLL z velikim tveganjem (delecija 17p, delecija 11q, mutacija TP53 ali nemutirani IGHV) je bilo razmerje ogroženosti za PFS z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom ali brez njega 0,08 [95 % IZ (0,04; 0,15)] in z obinutuzumabom skupaj s klorambucilom 0,13 [95 % IZ (0,08; 0,21)].

Preglednica 8. Analiza PFS po podskupinah (študija ELEVATE-TN)

	Monoterapija z zdravilom Calquence			Zdravilo Calquence+G		
	N	Razmerje ogroženosti	95 % IZ	N	Razmerje ogroženosti	95 % IZ
Vsi preiskovanci	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)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutacija TP53						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17p ali/in mutacija TP53						
Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Ne	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutacija IGHV						
Mutirani	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nemutirani	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)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Kompleksen kariotip						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Z dolgoročnimi podatki je bila mediana spremljanja 58,2 meseca za skupino s kombinacijo Calquence+G, 58,1 meseca za skupino z zdravilom Calquence in 58,2 meseca za skupino z GClb. Mediana PFS po oceni raziskovalcev za skupino s Calquence+G in skupino s Calquence kot monoterapijo ni bila dosežena; v skupini z GClb je bila 27,8 meseca. V času zadnjega presečnega datuma podatkov je skupno 72 bolnikov (40,7 %), ki so bili prvotno randomizirani v skupino z GClb, prešlo na monoterapijo z zdravilom Calquence. Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena v nobeni skupini s skupno 76 smrtnimi primeri: 18 (10,1 %) v skupini s Calquence+G, 30 (16,8 %) v skupini, ki je prejela zdravilo Calquence kot monoterapijo in 28 (15,8 %) v skupini z GClb.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti po oceni raziskovalcev (INV) pri (ELEVATE-TN) bolnikih s KLL

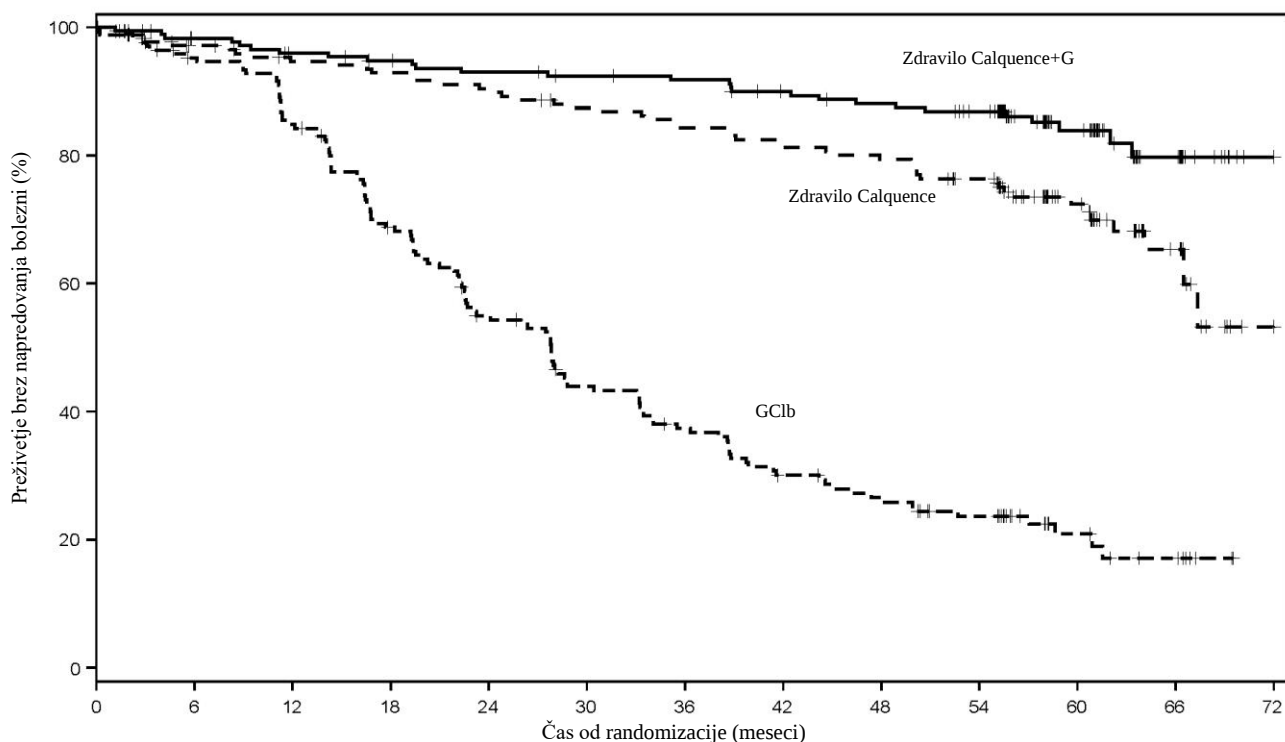
	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Število dogodkov (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Dogodki s smrtjo (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (95 % IZ), months*	ND	ND (66,5; ND)	27,8 (22,6; 33,2)
ROg† (95 % IZ)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Celokupno preživetje			
Dogodki s smrtjo (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) †	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

IZ = interval zaupanja; ROg = razmerje ogroženosti; ND = ni doseženo

* 95 % interval zaupanja na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene.

† Ocena temelji na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti za razmerje ogroženosti (95 % IZ) stratificirano s statusom izbrisa 17p (da v primerjavi z ne).

Slika 1. Kaplan Meierjeve krivulje za PFS po oceni INV pri (ELEVATE-TN) bolnikih s KLL (populacija ZNZ)



Mesec	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
Zdravilo 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
Zdravilo 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

Bolniki s KLL, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri bolnikih s ponovitvijo ali z neodzivno obliko KLL so ocenili v randomizirani, multicentrični, odprti študiji III. faze (ASCEND) pri 310 bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje in to zdravljenje ni vključevalo zaviralcev BCL-2 ali zaviralcev receptorjev celic B. Bolniki v študiji so prejeli ali monoterapijo z zdravilom Calquence ali pa – po raziskovalčevi izbiri – bodisi idelalizib skupaj z rituksimabom bodisi bendamustin skupaj z rituksimabom. V študiji je bilo dovoljeno, da so bolniki prejeli antitrombotična zdravila. Bolniki, ki so potrebovali antikoagulantno zdravljenje z varfarinom ali enakovrednim antagonistom vitamina K, niso bili vključeni.

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje ali

- 100 mg zdravila Calquence dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, ali
- po raziskovalčevi izbiri bodisi:
 - idelalizib 150 mg dvakrat na dan v kombinaciji z rituksimabom 375 mg/m² i.v. 1. dan prvega ciklusa, nato 500 mg/m² i.v. na vsake 2 tedna pri 4 odmerkih in potem na vsake 4 tedne pri 3 odmerkih, skupno 8 infuzij, bodisi
 - bendamustin 70 mg/m² (1. in 2. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa) v kombinaciji z rituksimabom (375 mg/m²/500 mg/m²) 1. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa, do 6 ciklusov.

Bolnike so stratificirali glede na stanje mutacije z delecijo 17p (prisotna ali odsotna), stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1 v primerjavi z 2) in število predhodnih zdravljenj (od 1 do 3 v primerjavi s ≥ 4). Po potrjenem napredovanju bolezni je 35 bolnikov, ki so bili randomizirani na idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab po raziskovalčevi izbiri, prešlo na zdravljenje

Calquence. Preglednica 10 povzema izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti populacije v študiji.

Preglednica 10. Izhodiščne značilnosti bolnikov pri (ASCEND) bolnikih s KLL

Značilnost	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
Starost, leta; mediana (razpon)	68 (32 - 89)	67 (34 - 90)
Moški, %	69,7	64,5
Belci, %	93,5	91,0
Stanje zmogljivosti po ECOG, %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediani čas od diagnoze (meseci)	85,3	79,0
Obsežna bolezen z bezgavkami ≥ 5 cm, %	49,0	48,4
Mediano število predhodnih zdravljenj KLL (razpon)	1 (1 - 8)	2 (1 - 10)
Število predhodnih zdravljenj KLL, %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenetika/kategorija FISH, %		
Delecija 17p	18,1	13,5
Delecija 11q	25,2	28,4
Mutacija TP53	25,2	21,9
Nemutirani IGHV	76,1	80,6
Kompleksen kariotip (≥ 3 nepravilnosti)	32,3	29,7
Stadij 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

Primarni opazovani dogodek je bilo PFS po oceni IRC na podlagi meril IWCLL 2008 z vključenim pojasnilom o limfocitozi, povezani z zdravljenjem (Cheson 2012). Z medianim spremljanjem 16,1 meseca je PFS pokazalo 69-odstotno statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje pri bolnikih v skupini z zdravilom Calquence. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 11. Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS sta prikazani na sliki 2.

Preglednica 11. Rezultati učinkovitosti po ocenah IRC pri (ASCEND) bolnikih s KLL

	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
Preživetje brez napredovanja bolezni*		
Število dogodkov (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dogodki s smrtjo (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	16.5 (14,0; 17,1)

	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
ROg [†] (95 % IZ)	0,31 (0,20; 0,49)	
Vrednost p	< 0,0001	
15-mesečna ocena, % (95 % IZ)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Celokupno preživetje^a		
Dogodki s smrtjo (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Najboljši celokupni delež odziva* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % IZ)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Vrednost p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Trajanje odziva (DoR)		
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	13,6 (11,9; ND)

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo, CR = popoln odziv, CRi = popoln odziv z nepopolnim okrevanjem krvne slike, nPR = nodularni delni odziv, PR = delni odziv, PD = napredujoča bolezen.

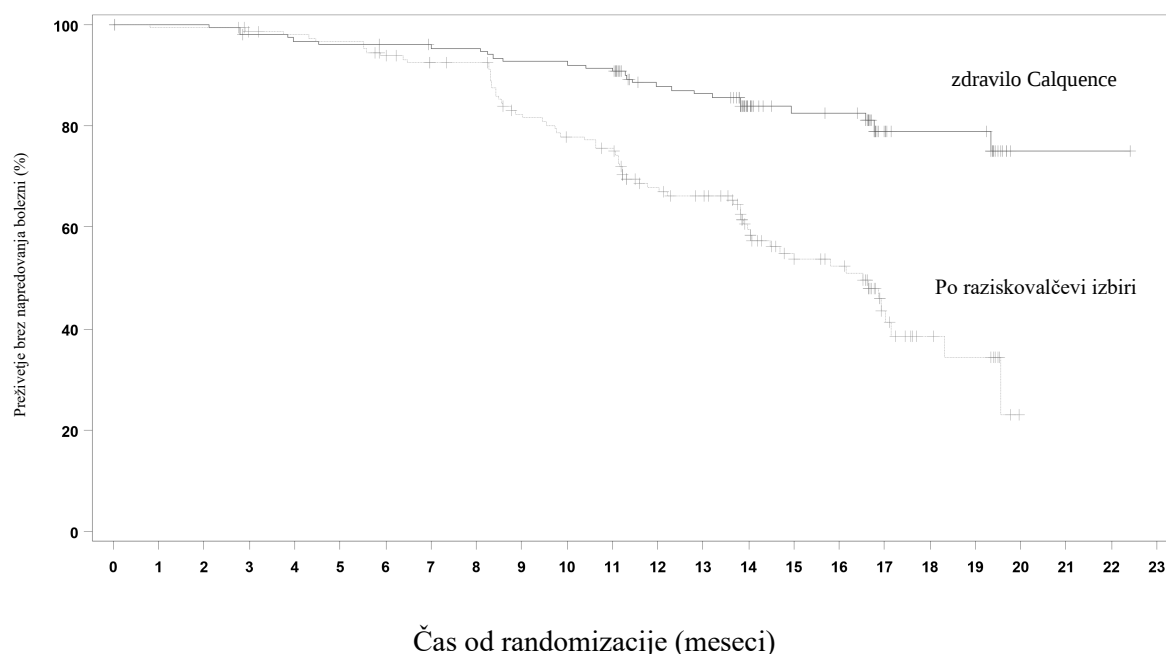
*Po oceni IRC.

^a Mediano OS ni bilo doseženo ne v eni ne v drugi skupini. p < 0,6089 za OS.

**CRi in nPR imata vrednost 0.

[†]Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS po oceni IRC pri (ASCEND) bolnikih s KLL (populacija ZNZ)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju																								
Mesec	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
zdravilo 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
Po raziskovalčevi izbiri	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultati PFS z zdravilom Calquence so bili po podskupinah skladni, vključno z značilnostmi velikega tveganja. V populaciji s KLL z velikim tveganjem (delecija 17p, delecija 11q, mutacija TP53 in nemutirani IGHV) je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,27 [95 % IZ (0,17; 0,44)].

Preglednica 12. IRC-analiza PFS po podskupinah (študija ASCEND)

	Monoterapija z zdravilom Calquence		
	N	Razmerje ogroženosti	95 % IZ
Vsi preiskovanci	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17p			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Ne	127	0,33	
Mutacija TP53			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Ne	113	0,33	
Del 17p ali mutacija TP53			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Ne	108	0,36	
Mutacija IGHV			
Mutirani	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Nemutirani	118	0,32	
Del 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Ne	116	0,31	
Kompleksen kariotip			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Ne	97	0,23	

Pri končni analizi (mediani čas spremljanja z zdravilom Calquence 46,5 meseca in z IR/BR 45,3 meseca), je bilo opaženo 72-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt pri bolnikih v skupini z zdravilom Calquence. Mediano PFS po oceni raziskovalcev v skupini z zdravilom Calquence ni bilo doseženo, z IR/BR pa je bilo 16,8 meseca. Rezultati učinkovitosti po ocenah INV so prikazani v preglednici 13. Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS po oceni raziskovalcev (INV) so prikazane na sliki 3.

Preglednica 13. Rezultati učinkovitosti pri končni analizi po ocenah INV pri (ASCEND) bolnikih s KLL

	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
Preživetje brez napredovanja bolezni*		
Število dogodkov (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Dogodki s smrtjo (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	16,8 (14,1; 22,5)
ROg [†] (95 % IZ)	0,28 (0,20; 0,38)	
Celokupno preživetje ^a		
Dogodki s smrtjo (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0.69 (0.46; 1.04)	-

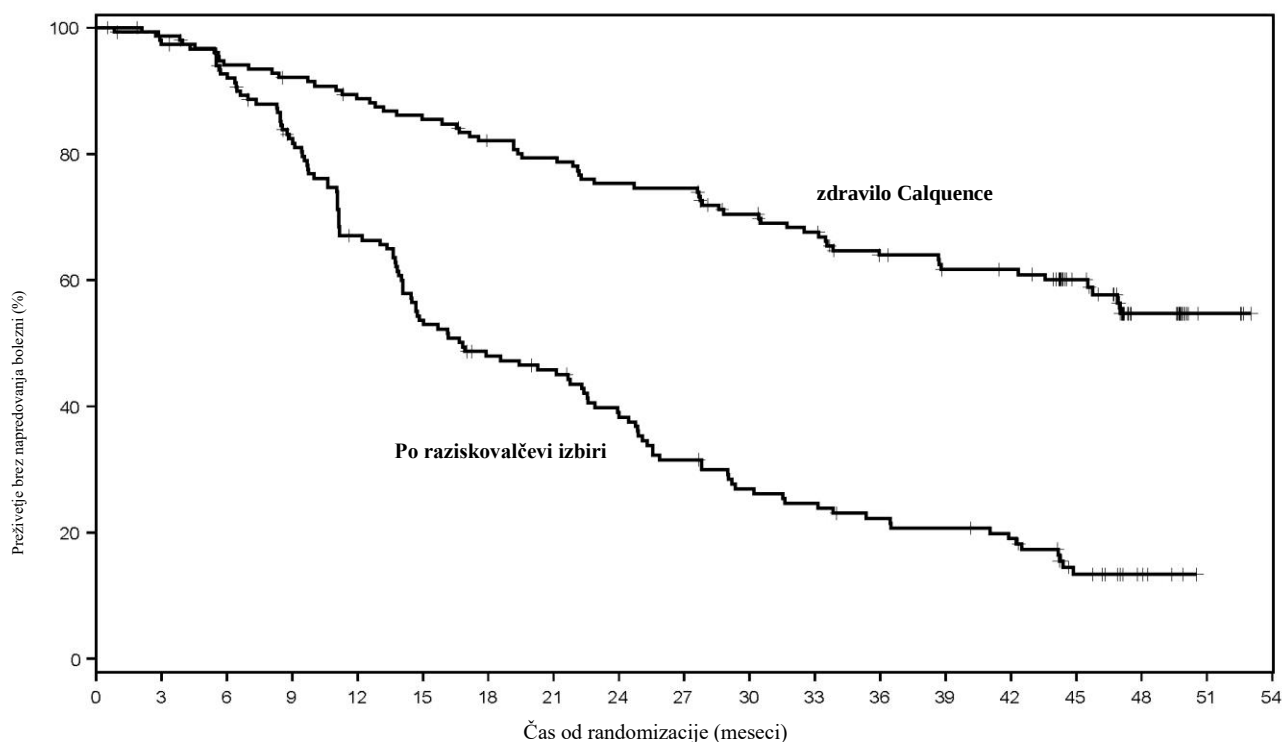
IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo, PD = napredujoča bolezen.

*Po oceni INV (raziskovalca).

^a Mediano OS ni bilo doseženo ne v eni ne v drugi skupini. p = 0,0783 za OS.

[†]Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni INV pri končni analizi pri (ASCEND) bolnikih s KLL



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

Rezultati PFS so bili po oceni raziskovalcev pri končni analizi z zdravilom Calquence po podskupinah skladni, vključno z značilnostmi velikega tveganja, in so bili skladni s primarno analizo.

Bolniki s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL)

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji 3. faze, študija ECHO. Študija ECHO je vključila 598 bolnikov, starih 65 let ali več, s potrjenim in predhodno še nezdravljenim MCL.

Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani v dve skupini:

- Skupina z zdravilom Calquence + bendamustinom in rituksimabom (zdravilo Calquence + BR): zdravilo Calquence so v odmerku 100 mg dajali neprekinjeno, dvakrat na dan od 1. dne 1. cikla. Bendamustin v odmerku 90 mg/m² so dajali intravensko po 30 minut 1. in 2. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov, rituksimab pa v odmerku 375 mg/m² intravensko 1. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov. Kombinacija zdravila Calquence + BR je bila uporabljana največ 6 ciklov zdravljenja (indukcijsko zdravljenje).
- Skupina s placebom + bendamustinom in rituksimabom (placebo + BR): placebo so dajali dvakrat na dan od 1. dne 1. cikla, neprekinjeno. Bendamustin v odmerku 90 mg/m² so dajali intravensko po 30 minut 1. in 2. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov, rituksimab pa v odmerku 375 mg/m² intravensko 1. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov. Kombinacija placeba + BR je bila uporabljana največ 6 ciklov zdravljenja (indukcijsko zdravljenje).

Zdravilo Calquence ali placebo so dajali neprekinjeno do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Po indukcijskem zdravljenju so bolniki, ki so dosegli (delen ali popoln) odziv, prejeli rituksimab kot vzdrževalno zdravljenje v odmerku 375 mg/m² 1. dan vsakega drugega cikla, a največ 12 dodatnih odmerkov, do 30. cikla. Bolniki, randomizirani v skupino s placebom +

BR, ki so imeli potrjeno napredujočo bolezen (PD), so lahko prešli na monoterapijo s 100 mg zdravila Calquence dvakrat na dan, in sicer do drugega napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

Randomizacija bolnikov je bila stratificirana po geografski regiji (Severna Amerika v primerjavi z Zahodno Evropo v primerjavi z drugimi) in po poenostavljeni oceni MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) (0-3 v primerjavi s 4-5 v primerjavi s 6-11).

Mediana starost je bila 71 let (razpon: 65-86), 70,7 % je bilo moških, 78,3 % je bilo belcev in 93,1 % je imelo stanje zmogljivosti po ECOG od 0 do 1. Poenostavljena ocena MIPI je bila nizka (0-3) pri 33,1 %, srednja (4-5) pri 42,8 % in visoka (6-11) pri 24,1 % bolnikov. Skupno 37,7 % bolnikov je imelo tumor v velikosti ≥ 5 cm in 86 % bolnikov je imelo bolezen v stadiju IV po razvrstitvi Ann Arbor. Agresivne različice MCL, kot sta blastoidna oziroma pleomorfna oblika, so opazili pri 7,7 % oziroma 5,5 % bolnikov. Skupno 47,8 % bolnikov je imelo oceno Ki-67 ≥ 30 %. Izhodiščne značilnosti so bile med skupinama podobne.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC-Independent Review Committee) na podlagi Luganske razvrstitve 2014 za ne-hodgkinov limfom (NHL) pri preiskovancih s predhodno nezdravljenim MCL. Poleg tega je celokupni delež odziva (ORR) ocenil tudi IRC.

PFS po oceni IRC je bilo ocenjeno po medianem spremljanju 49,8 meseca.

Po dodatnih 6 mesecih spremljanja od primarne analize PFS in medianem spremljanju 63,0 mesecev ni bilo mediano celokupno preživetje doseženo ne v eni ne v drugi skupini. Skupno je bilo 218 smrtnih primerov: 105 (35,1 %) v skupini z zdravilom Calquence + BR in 113 (37,8 %) v skupini s placebom + BR. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 14. Kaplan-Meierjevi krivulji PFS sta prikazani na sliki 4.

Preglednica 14. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL v študiji ECHO

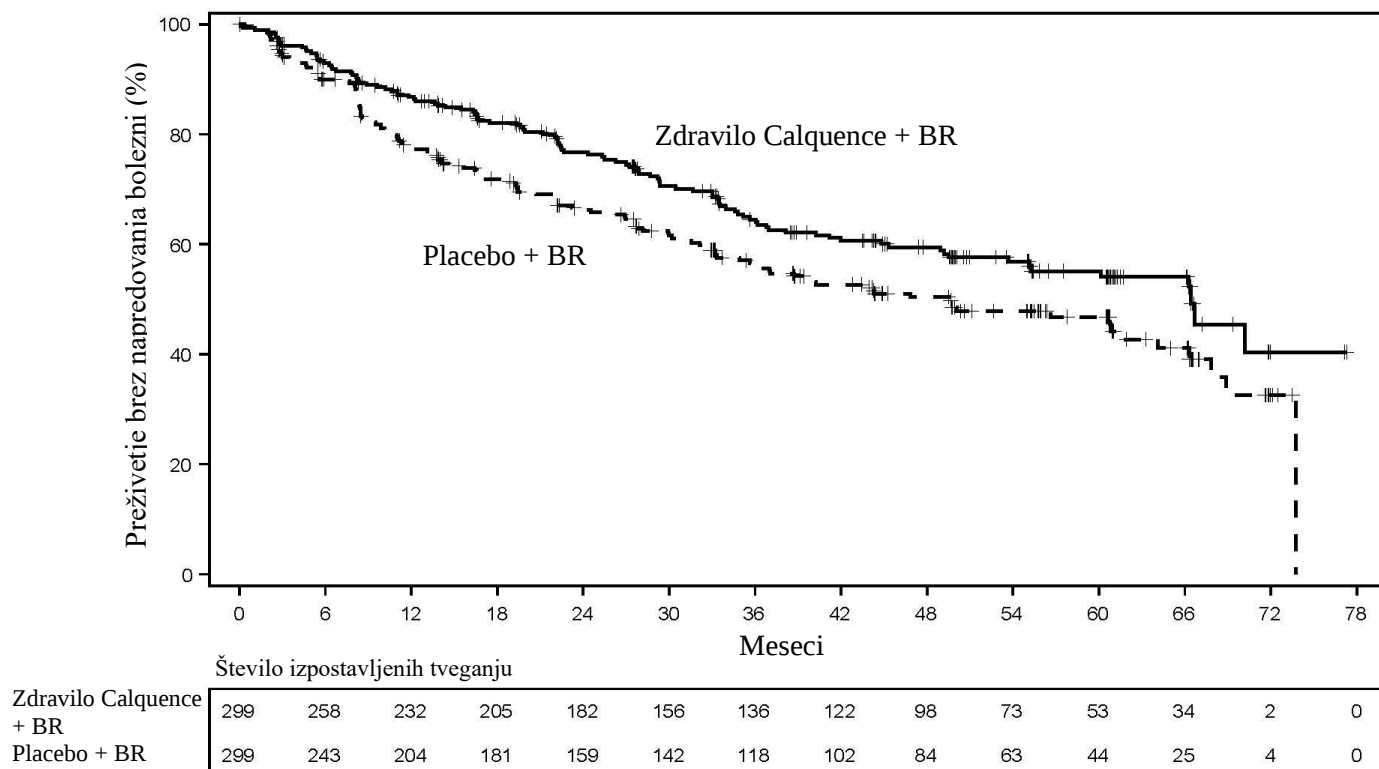
	Zdravilo Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
PFS po oceni IRC		
Mediana (95 % IZ)	66,4 (55,1; ND)	49,6 (36,0; 64,1)
ROg (95 % IZ) (stratificirano)*	0,73 (0,57; 0,94)	
Vrednost p [‡]	0,0160	
ORR po oceni IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % IZ	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Vrednost p	0,2196	-

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, CR = popoln odziv, PR = delni odziv, ND = ni doseženo

*Stratificirano po stratifikacijskih faktorjih randomizacije: geografski regiji (Severna Amerika, Zahodna Evropa, drugo) in poenostavljeni oceni MIPI (majhno tveganje [0 do 3], srednje tveganje [4 do 5], veliko tveganje [6 do 11]), zajetima z IXRS (interaktivni glasovni in spletni odzivni sistem). Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ocenjeno na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

[‡]Ocenjeno na podlagi stratificiranega testa log-rank za vrednost p.

Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni IRC pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (študija ECHO)



Bolniki z MCL, ki so prejeli vsaj eno predhodno terapijo

Varnost in učinkovitost zdravila CALQUENCE pri MCL sta bili ovrednoteni v odprti, multicentrični študiji II. faze z eno skupino (ACE-LY-004) pri 124 predhodno zdravljenih bolnikih. Vsi bolniki so prejeli zdravilo CALQUENCE 100 mg peroralno dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Preskušanje ni vključevalo bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci BTK ali BCL-2. Primarni opazovani dogodek je bil celokupni delež odziva (ORR - overall response rate) po Luganovi klasifikaciji za ne-Hodgkinov limfom (NHL), ki ga je ocenil raziskovalec. Trajanje odziva (DoR - duration of response) je bilo dodatno merilo izida. Rezultati učinkovitosti končne analize (54 mesecev) so predstavljeni v preglednici 15.

Pri končni analizi je bila mediana starosti 68 (razpon od 42 do 90) let, 79,8 % je bilo moških in 74,2 % belcev. Na začetku je imelo 92,8 % bolnikov stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od diagnoze je bila 46,3 meseca, mediana števila predhodnih zdravljenj pa 2 (razpon od 1 do 5), vključno s 17,7 % predhodno presaditvijo matičnih celic. Najpogostejši predhodni režimi so temeljili na CHOP (51,6 %) in ARA-C (33,9 %). Na začetku je imelo 37,1 % bolnikov vsaj en tumor z najdaljšim premerom ≥ 5 cm, 72,6 % jih je imelo ekстранodalno prizadetost, vključno s 50,8 % s prizadetostjo kostnega mozga. Poenostavljena ocena MIPI (ki vključuje starost, oceno ECOG ter izhodiščno vrednost laktat dehidrogenaze in število belih krvničk) je bila srednja pri 43,5 % in visoka pri 16,9 % bolnikov.

Preglednica 15. Končna analiza ORR in DOR pri (ACE-LY-004) bolnikih z MCL pri 54 mesecih

	Ocena raziskovalca pri 54 mesecih N = 124 n (%) (95 % IZ*)
Celokupni delež odziva (ORR)	

	Ocena raziskovalca pri 54 mesecih N = 124 n (%) (95 % IZ*)
celokupni delež odziva	101 (81,5 %) (73,5; 87,9)
popoln odziv	59 (47,6 %) (38,5; 56,7)
delni odziv	42 (33,9 %) (25,6; 42,9)
neocenjeno [†]	3 (2,4 %) (0,5; 6,9)
Trajanje odziva (DoR)	
mediana (meseci)	28,6 (17,5; 39,1)
IZ=interval zaupanja *95 % eksaktni binomski interval zaupanja. [†] Vključuje osebe brez ustrezne ocene po začetku bolezni.	

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Calquence za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje zrelih B-celičnih neoplazem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka ACP-5862 so raziskali pri zdravih osebah in pri bolnikih z malignomi celic B. Akalabrutinib kaže sorazmernost odmerku in obe snovi, akalabrutinib in ACP-5862, imata v razponu odmerkov od 75 do 250 mg skoraj linearno farmakokinetiko. Populacijsko farmakokinetično modeliranje kaže, da je farmakokinetika akalabrutiniba in ACP-5862 pri bolnikih z različnimi malignomi celic B podobna. Med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan sta bili pri bolnikih z malignomi celic B (vključno s KLL) geometrična srednja površina pod krivuljo plazemske koncentracije skozi čas v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{24h}) in največja koncentracija v plazmi (C_{max}) za akalabrutinib 1679 ng•h/ml in 438 ng/ml ter za ACP-5862 4166 ng•h/ml in 446 ng/ml.

Absorpcija

Čas do največje koncentracije v plazmi (T_{max}) je bil za akalabrutinib od 0,5 do 1,5 ure in za ACP-5862 1,0 uro. Absolutna biološka uporabnost zdravila Calquence je bila 25 %.

Vpliv hrane na akalabrutinib

Pri zdravih osebah uporaba enkratnega 75 mg odmerka akalabrutiniba z zelo mastnim, visoko kaloričnim obrokom (približno 918 kalorij, 59 gramov ogljikovih hidratov, 59 gramov maščob in 39 gramov beljakovin) ni vplivala na povprečno AUC v primerjavi z uporabo na tešče. C_{max} se je zmanjšala za 69 % in T_{max} se je podaljšal za 1 do 2 uri.

Porazdelitev

Reverzibilna vezava akalabrutiniba na človeške plazemske beljakovine je bila 99,4-odstotna in vezava ACP-5862 98,8-odstotna. *In vitro* je bilo povprečno razmerje med krvjo in plazmo za akalabrutinib 0,8 in za ACP-5862 0,7. Povprečni volumen porazdelitve akalabrutiniba v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je bil približno 34 l.

Biotransformacija/presnova

In vitro se akalabrutinib pretežno presnovi z encimi CYP3A in v manjši meri s konjugacijo z glutationom in amidno hidrolizo. ACP-5862 je ugotovljen kot glavni presnovek v plazmi; ki se nadalje presnovi predvsem z oksidacijo preko CYP3A, geometrična srednja izpostavljenost (AUC) temu presnovku pa je približno 2- do 3-krat večja od izpostavljenosti akalabrutinibu. ACP-5862 zavira BTK približno 50 % manj močno kot akalabrutinib.

Študije *in vitro* kažejo, da akalabrutinib v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ali UGT2B7 in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh CYP.

Študije *in vitro* kažejo, da ACP-5862 v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ali UGT2B7 in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh CYP.

Medsebojno delovanje s transportnimi beljakovinami

Študije *in vitro* kažejo, da sta akalabrutinib in ACP-5862 substrata P-gp in BCRP. Vendar je malo verjetno, da bi sočasna uporaba zaviralcev BCRP povzročila klinično pomembna medsebojna delovanja zdravil. Sočasna uporaba z zaviralcem OATP1B1/1B3 (600 mg rifampicina v enkratnem odmerku) je povzročila povečanje C_{max} akalabrutiniba za 1,2-krat in njegove AUC za 1,4-krat ($n = 24$ zdravih preiskovancev), kar ni klinično pomembno.

Akalabrutinib in ACP-5862 v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirata P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ali MATE2-K. V klinično pomembnih koncentracijah lahko akalabrutinib zavira črevesni BCRP (glejte poglavje 4.5), ACP-5862 pa lahko zavira MATE1 (glejte poglavje 4.5). V klinično pomembnih koncentracijah akalabrutinib ne zavira MATE1 in ACP-5862 ne zavira BCRP.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg akalabrutiniba je bil končni eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) akalabrutiniba od 1 do 2 uri. $t_{1/2}$ aktivnega presnovka ACP-5862 je bil približno 7 ur.

Pri bolnikih z malignomi celic B je bil povprečni navidezni peroralni očistek (CL/F) akalabrutiniba 134 l/h in ACP-5862 22 l/h.

Po uporabi enkratnega 100 mg radioaktivno označenega odmerka [14 C]-akalabrutiniba pri zdravih osebah se je 84 % odmerka izločilo v blatu in 12 % odmerka v urinu, pri čemer se je manj kot 2 % odmerka izločilo kot nespremenjeni akalabrutinib.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (stari > 18 let), spol, rasa (belci, temnopolti) in telesna masa niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka ACP-5862.

Pediatrska populacija

Farmakokinetičnih študij z zdravilom Calquence pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso izvedli.

Okvara ledvic

Izločanje akalabrutiniba skozi ledvice je minimalno. Farmakokinetične študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik med 408 preiskovanci z blago okvaro ledvic (eGFR med 60 in 89 ml/min/1,73 m² po oceni

MDRD), 109 preiskovanci z zmerno okvaro ledvic (eGFR med 30 in 59 ml/min/1,73 m²) in 192 preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic (eGFR večji ali enak 90 ml/min/1,73 m²). Farmakokinetike akalabrutiniba niso ugotavljali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR manj kot 29 ml/min/1,73 m²) ali okvaro ledvic, ki zahteva dializo. Bolniki s koncentracijo kreatinina nad 2,5-kratno ZNM v ustanovi niso bili vključeni v klinične študije (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Akalabrutinib se presnovi v jetrih. V namenskih študijah pri osebah z okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter (n = 6) je bila izpostavljenost akalabrutinibu (AUC) v primeru blage okvare (n = 6) (Child-Pugh A) 1,9-krat večja, zmerne okvare (n = 6) (Child-Pugh B) 1,5-krat večja in hude okvare (n = 8) (Child-Pugh C) 5,3-krat večja. Toda osebe z zmerno okvaro jeter niso imele bistvene prizadetosti glede označevalcev, pomembnih za sposobnost odstranjevanja zdravil, tako da je bil učinek zmerne okvare jeter v tej študiji verjetno podcenjen. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih razlik med osebami z blago (n = 79) ali zmerno (n = 6) okvaro jeter (celokupni bilirubin med 1,5- do 3-kratno ZNM in ne glede na vrednost AST) v primerjavi z osebami z normalnim (n = 613) delovanjem jeter (celokupni bilirubin in AST znotraj ZNM) (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost

Študij karcinogenosti z akalabrutinibom niso izvedli.

Genotoksičnost/mutagenost/fototoksičnost

Akalabrutinib ni bil mutagen v bakterijskem preizkusu reverzne mutacije, v preizkusu kromosomskih aberacij *in vitro* in v mikrojedrnem preizkusu na kostnem mozgu miši *in vivo*.

Na podlagi preskusov fototoksičnosti *in vitro* z uporabo celične linije 3T3, se šteje, da ima akalabrutinib majhno tveganje za fototoksičnost pri ljudeh.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Pri podganah so pri vseh ravneh odmerkov mikroskopsko opazali minimalne do blage spremembe v trebušni slinavki (krvavitev/pigmentacija/vnetje/fibroza v otočkih). V študijah, ki so trajale do 6 mesecev, so minimalne do blage spremembe, ki niso bile neželeni izsledki, ugotovili v ledvicah (tubularna bazofilija, tubularna regeneracija in vnetje); koncentracija brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) je bila pri podganah 30 mg/kg/dan. Povprečna izpostavljenost (AUC) pri NOAEL pri podganjih samcih in samicah ustreza 0,6-kratniku (pri samcih) in 1-kratniku (samice) klinične izpostavljenosti med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan. V kronični študiji na podganah je bila najnižja koncentracija z opaženimi neželenimi učinki (LOAEL – Lowest Adverse Observed Effect Level), pri kateri so opazali reverzibilne ledvične (zmerna tubularna degeneracija) in jetrne (nekroza posameznih hepatocitov) spremembe, 100 mg/kg/dan; pri tem je bila meja izpostavljenosti 4,2-krat večja od klinične izpostavljenosti med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan. V 9-mesečnih študijah na psih je bila NOAEL 10 mg/kg/dan; to ustreza 3-kratni izpostavljenosti klinične AUC med uporabo klinično priporočenega odmerka. Ob odmerku 30 mg/kg/dan (9-kratnik klinične AUC) so pri psih opazili minimalno tubularno degeneracijo v ledvicah, rahlo zmanjšanje mase vranice, prehodno minimalno do blago zmanjšanje mase eritrocitov ter zvišanje ALT in ALP. Kardiotoksične učinke so pri podganah (miokardna krvavitev, vnetje, nekroza) in psih (perivaskularno/vaskularno vnetje) opazili le pri živalih, ki so med študijami poginile ob uporabi odmerkov, večjih od največjega toleriranega odmerka. Izpostavljenosti pri podganah in psih z ugotovljenimi srčnimi spremembami so bile vsaj 6,8-kratnik (podgane) oziroma 25-kratnik (psi) klinične AUC. Reverzibilnosti srčnih sprememb ni bilo mogoče

oceniti, ker so te spremembe opazili le med uporabo odmerkov, večjih od največjega toleriranega odmerka.

Reproduktivna toksičnost

Pri podganjih samcih in samicah niso opazili učinkov na plodnost pri izpostavljenosti, ki je bila 10-kratnik (samci) oziroma 9-kratnik (samice) klinične AUC med uporabo priporočenega odmerka.

Pri brejih podganah niso opazili učinkov na embrio-fetalni razvoj in preživetje pri izpostavljenostih, ki so bile približno 9-kratnik AUC pri bolnikih med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan. V dveh študijah razmnoževanja na podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila > 2,3-kratnik klinične izpostavljenosti med uporabo 100 mg dvakrat na dan, opazili distocijo (dolgotrajno/težavno skotenje). V plazmi podganjih plodov so potrdili prisotnost akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka. Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek sta bila prisotna v mleku doječih podgan.

V embrio-fetalni študiji na brejih kunčjih samicah so opazili zmanjšano telesno maso ploda in zapozneno osifikacijo pri izpostavljenostih, ki so povzročile toksične učinke pri samicah-materah in so bile 2,4-krat večje od AUC pri človeku med uporabo priporočenega odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
delno predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
indigotin (E132)

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminijski pretisni omoti s simboli sonca/lune, vsebujejo 6 ali 8 trdih kapsul. Škatle s 56 ali 60 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Calquence 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg akalabrutiniba (v obliki akalabrutinibijevega maleata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžne, 7,5 x 13 mm velike, ovalne, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako "ACA 100" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Calquence je kot monoterapija ali v kombinaciji z obinutuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL).

Zdravilo Calquence je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.

Zdravilo Calquence je v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki niso primerni za avtologo presaditev matičnih celic.

Zdravilo Calquence je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo ali z neodzivno obliko limfoma plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem Brutonove tirozin-kinaze (BTK).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 100 mg akalabrutiniba dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 200 mg).

Odmerni interval je približno 12 ur.

Zdravljenje z zdravilom Calquence je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

V primeru uporabe kombiniranih shem za podatke o odmerjanju posameznih zdravil glejte informacije o predpisovanju vsakega posameznega zdravila (za podrobnosti o kombiniranih shemah glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

Zdravilo Calquence je treba dati 1. dan 1. cikla (vsak cikel traja 28 dni) do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Bendamustin je treba dati v odmerku 90 mg/m² 1. in 2. dan vsakega cikla, skupaj 6 ciklov. Rituksimab je treba dati v odmerku 375 mg/m² 1. dan vsakega cikla, skupaj 6 ciklov. Bolniki, ki po prvih 6 ciklih dosežejo odziv (delen odziv [PR-partial response] ali popoln odziv [CR-complete response]), lahko prejemajo rituksimab kot vzdrževalno zdravljenje v odmerku 375 mg/m² 1. dan vsakega drugega cikla največ 12 dodatnih odmerkov, z začetkom v 8. ciklu in do 30. cikla.

Prilagoditve odmerka

Neželeni učinki

Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Calquence v primeru neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Calquence v monoterapiji in zdravilo Calquence v kombinaciji z obinituzumabom, so prikazane v preglednici 1.

Prilagoditve odmerka, ki so v primeru neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje priporočene pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov*

Neželeni učinek	Pojav neželenega učinka	Prilagoditev odmerka (začetni odmerek = 100 mg na približno 12 ur)
Trombocitopenija 3. stopnje s krvavitvijo, trombocitopenija 4. stopnje ali nevtropenija 4. stopnje, ki traja dlje kot 7 dni Nehematološki toksični učinki 3. stopnje ali več	Prvi in drugi	Prekinite zdravljenje z zdravilom Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na 1. stopnjo ali izhodiščno raven, se zdravljenje z zdravilom Calquence lahko nadaljuje v odmerku 100 mg na približno 12 ur.
	Tretji	Prekinite zdravljenje z zdravilom Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na 1. stopnjo ali izhodiščno raven, se zdravljenje z zdravilom Calquence lahko nadaljuje z zmanjšano frekvenco v odmerku 100 mg enkrat na dan.
	Četrty	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Calquence.

*Stopnje neželenih učinkov so ocenjene po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

Preglednica 2. Prilagoditve odmerka, ki so v primeru neželenih učinkov* ≥ 3 . stopnje priporočene pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

Neželeni učinek	Prilagoditev odmerka bendamustina [†]	Prilagoditev odmerka zdravila Calquence
Nevtropenija	Če je nevtropenija 3. ali 4. stopnje [‡] : Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek	Če nevtropenija 4. stopnje traja več kot 7 dni, uporabo zdravila Calquence prekinite. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z

Neželeni učinek	Prilagoditev odmerka bendamustina [†]	Prilagoditev odmerka zdravila Calquence
	zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	začetnim odmerkom (če gre za prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (če gre za drugi ali tretji pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek pojavi četrtič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.
Trombocitopenija	Če je trombocitopenija 3. ali 4. stopnje: Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	Če je trombocitopenija s pomembno krvavitvijo 3. ali 4. stopnje, uporabo zdravila Calquence prekinite. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z začetnim odmerkom (če gre za prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (če gre za drugi ali tretji pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek trombocitopenije s pomembno krvavitvijo pojavi tretjič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati. Če se neželeni učinek pojavi četrtič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.
Drugi hematološki učinki 4. stopnje [§] ali neobvladljivi toksični učinki 3. stopnje	Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	Prekinite uporabo zdravila Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na ≤ 2 . stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z začetnim odmerkom (če gre za prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (če gre za drugi ali tretji pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek pojavi četrtič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.
Nehematološki toksični učinki 3. stopnje ali več	Prekinite uporabo bendamustina. Ko se toksični učinek zmanjša na 1. stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo bendamustina nadaljujete v odmerku 70 mg/m ² . Če je potrebno dodatno zmanjšanje odmerka, bendamustin prenehajte uporabljati.	Prekinite uporabo zdravila Calquence. Ko se toksični učinek zmanjša na 2. stopnjo ali na izhodiščno raven, lahko uporabo zdravila Calquence nadaljujete z začetnim odmerkom (prvi pojav neželenega učinka) ali z manjšo pogostnostjo 100 mg enkrat na dan (drugi pojav neželenega učinka). [¶] Če se neželeni učinek pojavi tretjič, zdravilo Calquence prenehajte uporabljati.

*Stopnje neželenih učinkov so ocenjene po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

[†]Za toksične učinke, ki niso navedeni v tej preglednici, glejte lokalne informacije za predpisovanje bendamustina.

[‡]Pred spremembo odmerka bendamustina razmislite o uporabi mieloičnih rastnih faktorjev.

[§]Limfopenija 4. stopnje je pričakovan izid zdravljenja z bendamustinom in rituksimabom. Prilagoditev odmerka zaradi limfopenije je pričakovana le, če jo raziskovalci ocenijo za klinično pomembno, npr. povezano s ponavljajočimi se okužbami.

*Odmerek je mogoče po zdravnikovi presoji znova povečati, če bolnik zmanjšani odmerek prenaša ≥ 4 tedne.

Za dodatne informacije o obravnavanju toksičnosti glejte informacije za vsako posamezno zdravilo, uporabljeno v kombinaciji z zdravilom Calquence.

Medsebojna delovanja

Priporočila glede uporabe zdravila Calquence z zaviralci ali induktorji CYP3A so prikazana v preglednici 3 (glejte poglavje 4.5).

Preglednica 3. Uporaba z zaviralci ali induktorji CYP3A

	Sočasno uporabljeno zdravilo	Priporočena uporaba zdravila Calquence
Zaviralci CYP3A	Močan zaviralec CYP3A	Izogibajte se sočasni uporabi. Če bo uporaba teh zaviralcev kratkotrajna (npr. antiinfektivna zdravila do sedem dni), zdravljenje z zdravilom Calquence prekinite.
	Zmeren zaviralec CYP3A	Odmerka ni treba prilagoditi. Bolnike, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A, skrbno spremljajte glede neželenih učinkov.
	Blag zaviralec CYP3A	Odmerka ni treba prilagoditi.
Induktorji CYP3A	Močan induktor CYP3A	Izogibajte se sočasni uporabi.

Tablete akalabrutiniba je mogoče jemati sočasno z zdravili za zmanjšanje želodčne kisline (zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorjev H₂, antacidi), v nasprotju s kapsulami akalabrutiniba, pri katerih je privzem ob sočasnem jemanju z zdravili za zmanjšanje izločanja kisline moten (glejte poglavje 4.5).

Izpuščeni odmerek

Bolniku je treba naročiti, naj v primeru, da zamudi odmerek zdravila Calquence za več kot 3 ure, naslednji odmerek vzame ob rednem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka zdravila Calquence, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom (stari ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Specifičnih kliničnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic so zdravili v kliničnih študijah zdravila Calquence. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina večji od 30 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Vzdrževati je treba hidracijo in redno nadzirati koncentracijo kreatinina v serumu. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se zdravilo Calquence lahko uporabi le, če koristi odtehtajo tveganje; te bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih na dializi ni (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A, Child-Pugh B ali celokupni bilirubin med 1,5- in 3-kratno zgornjo normalno mejo [ZNM], ne glede na vrednost AST) odmerka ni treba prilagoditi. Vendar je treba bolnike z zmerno okvaro jeter natančno nadzorovati glede znakov toksičnosti. Zdravila Calquence ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C ali celokupni bilirubin > 3-kratna ZNM, ne glede na vrednost AST) (glejte poglavje 5.2).

Huda srčna bolezen

Bolniki s hudimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije zdravila Calquence.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Calquence je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba zaužiti cele z vodo, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.5). Tablet se ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali deliti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se pojavile večje krvavitve, vključno s krvavitvami v osrednjem živčevju in gastrointestinalnimi krvavitvami, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Ti dogodki so se pojavili tako pri bolnikih s trombocitopenijo kot tudi pri tistih brez nje. Na splošno pa so bile krvavitve manj hude dogodki, ki so vključevali podplutbe in petehije (glejte poglavje 4.8).

Mehanizem krvavitev ni dobro pojasnjen.

Bolniki, ki prejemajo antitrombotična zdravila, imajo večje tveganje za krvavitve. Pri uporabi antitrombotičnih zdravil je potrebna previdnost in razmisliti je treba o dodatnem nadzoru glede znakov krvavitve, če je sočasna uporaba medicinsko potrebna. Varfarina ali drugih antagonistov vitamina K se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Calquence.

Razmislite o koristih in tveganjih zadržanja zdravila Calquence vsaj 3 dni pred kirurškim posegom in po njem.

Okužbe

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se pojavile resne okužbe (bakterijske, virusne ali glivične), vključno s smrtnimi primeri. Te okužbe so se večinoma pojavile brez nevtropenije; o nevtropeničnih okužbah so poročali pri 10,1 % bolnikov, ki so prejemali monoterapijo in pri 23,9 % bolnikov, ki so prejemali kombinirano zdravljenje. Pojavile so se okužbe zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) in virusa herpesa zoster (HZV), aspergiloza in progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija virusov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Calquence, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Calquence je treba ugotoviti stanje glede virusa hepatitisa B (HBV). Če ima bolnik pozitivne serološke izvide za hepatitis B, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrne bolezni, bolnika pa spremljati in voditi v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi za preprečitev reaktivacije hepatitisa B.

Med uporabo zdravila Calquence v okviru predhodnega ali sočasnega imunosupresivnega zdravljenja so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s primeri s smrtnim izidom. Zdravniki morajo PML upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki imajo nove nevrološke, kognitivne ali vedenjske znake ali simptome, oziroma se jim ti znaki ali simptomi poslabšajo. V primeru suma na PML je treba opraviti ustrezne diagnostične preglede, zdravljenje z zdravilom Calquence pa je treba prekiniti, dokler PML ni izključena. V primeru kakršnega koli dvoma pridejo v poštev napotitev k nevrologu in ustrezni diagnostični postopki za PML, vključno z MR-slikanjem (po možnosti s kontrastom), preiskavo cerebrospinalne tekočine na DNA virusa JC in ponovnimi nevrološkimi ocenami.

Pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za oportunistične okužbe, razmislite o profilaksi v skladu s standardno oskrbo. Bolnike nadzorujte glede znakov in simptomov okužbe ter jih zdravite, kot je medicinsko ustrezno.

Citopenije

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se med zdravljenjem pojavile citopenije 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Kontrolirajte celotno krvno sliko, kot je medicinsko indicirano (glejte poglavje 4.8).

Drugi primarni malignomi

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, so se pojavili drugi primarni malignomi, vključno s kožnim in nekožnim rakom. O kožnem raku so poročali pogosto. Bolnike nadzorujte glede pojava kožnega raka in jim naročite, naj se zaščitijo pred izpostavljenostjo soncu (glejte poglavje 4.8).

Atrijska fibrilacija

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, se je pojavila atrijska fibrilacija/undulacija. Bolnike nadzorujte glede simptomov atrijske fibrilacije in atrijske undulacije (npr. palpitacij, omotice, sinkope, bolečin v prsih, dispneje) in posnemite EKG, kot je medicinsko indicirano (glejte poglavji 4.5 in 4.2). Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Calquence pojavi atrijska fibrilacija, je treba natančno oceniti tveganje za trombembolično bolezen. Pri bolnikih z velikim tveganjem za trombembolično bolezen je treba razmisliti o strogo nadzorovanem zdravljenju z antikoagulantmi in o drugih možnostih zdravljenja za zdravilo Calquence.

Sindrom tumorske lize

Med zdravljenjem z zdravilom Calquence so poročali o sindromu tumorske lize. Bolnike z domnevnim tveganjem za sindrom tumorske lize (npr. bolnike z izhodiščno obsežno boleznijo) je treba oceniti glede možnega tveganja za ta sindrom in jih natančno spremljati, kot je klinično indicirano.

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so bili zaradi limfoma plaščnih celic (MCL) zdravljeni z zdravilom Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so poročali o intersticijski bolezni pljuč/pnevmonitisu. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki nakazujejo intersticijsko bolezen

pljuč/pnevmonitis (npr. kašelj, dispneja ali hipoksija) in intersticijsko bolezen pljuč/pnevmonitis obravnavajte, kot je klinično indicirano.

Druga zdravila

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A in zdravila Calquence lahko poveča izpostavljenost akalabrutinibu in tako poveča tveganje za toksične učinke. Nasprotno pa lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A zmanjša izpostavljenost akalabrutinibu in tako pomeni tveganje za nezadostno učinkovitost. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A se je treba izogniti. Če bo uporaba teh zaviralcev kratkotrajna (npr. antiinfektivna zdravila do sedem dni), je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti. V primeru uporabe zmernega zaviralca CYP3A je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za nezadostno učinkovitost.

Zdravilo Calquence vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek se presnovita predvsem z encimom 3A4 citokroma P450 (CYP3A4); obe snovi sta substrata P-gp in proteina odpornosti za raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein).

Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo akalabrutiniba v plazmi

Zaviralci CYP3A/P-gp

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP3A/P-gp (200 mg itakonazola enkrat na dan 5 dni) je pri zdravih osebah (N = 17) povečala C_{max} akalabrutiniba za 3,9-krat in njegovo AUC za 5,0-krat.

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A/P-gp se je treba izogniti. Če bodo močni zaviralci CYP3A/P-gp (npr. ketokonazol, konivaptan, klaritromicin, indinavir, itakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) uporabljeni kratek čas, je treba zdravljenje z zdravilom Calquence prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP3A (400 mg flukonazola kot enkratni odmerek ali 200 mg izavukonazola kot ponavljajoči odmerek 5 dni) je pri zdravih osebah povečala C_{max} in AUC akalabrutiniba za 1,4-krat do 2-krat, medtem pa sta se C_{max} in AUC aktivnega presnovka ACP-5862 zmanjšala za 0,65-krat do 0,88-krat v primerjavi z uporabo samega akalabrutiniba. V kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A odmerka ni potrebno prilagajati. Bolnike skrbno spremljajte glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo akalabrutiniba v plazmi

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba močnega induktorja CYP3A (600 mg rifampicina enkrat na dan 9 dni) je pri zdravih osebah (N = 24) zmanjšala C_{max} akalabrutiniba za 68 % in njegovo AUC za 77 %.

Sočasni uporabi z močnimi induktorji aktivnosti CYP3A (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin) se je treba izogniti. Sočasnemu zdravljenju s šentjanževko, ki lahko nepredvidljivo zniža koncentracijo akalabrutiniba v plazmi, se je treba izogniti.

Zdravila za zmanjšanje želodčne kisline

Pri sočasni uporabi 100 mg tablete akalabrutiniba z zaviralcem protonske črpalke (rabeprazol 20 mg dvakrat na dan 3 dni) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki akalabrutiniba. Tablete akalabrutiniba je mogoče jemati sočasno z zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline (zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorjev H₂, antacidi), za razliko od kapsul akalabrutiniba, pri katerih je privzem z zdravili za zmanjšanje izločanja kisline moten.

Učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko zdravilo Calquence spremeni

Substrati CYP3A

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti, da akalabrutinib v črevesu zavira CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost substratom CYP3A4, ki so občutljivi na presnovo s CYP3A v črevesju. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo akalabrutiniba s peroralno uporabljenimi substrati CYP3A4, ki imajo ozko terapevtsko območje (npr. ciklosporin, ergotamin, pimozyd).

Vpliv akalabrutiniba na substrate CYP1A2

Študije *in vitro* kažejo, da akalabrutinib inducira CYP1A2. Sočasna uporaba akalabrutiniba s substrati CYP1A2 (npr. teofilinom, kofeinom) lahko zmanjša izpostavljenost tem zdravilom.

Učinki akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka ACP-5862 na transportne sisteme zdravil

Akalabrutinib lahko poveča izpostavljenost sočasno uporabljenim substratom BCRP (npr. metotreksatu) z zavrtjem BCRP v črevesu (glejte poglavje 5.2). Da bi zmanjšali možnost za medsebojno delovanje v prebavilih, je treba peroralne substrate BCRP, ki imajo ozko terapevtsko območje (kakršen je metotreksat), vzeti vsaj 6 ur pred ali po akalabrutinibu.

ACP-5862 lahko z zavrtjem MATE1 poveča izpostavljenost sočasno uporabljenim substratom MATE1 (npr. metforminu) (glejte poglavje 5.2). Med sočasno uporabo zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od MATE1 (npr. metformin), je treba bolnike nadzorovati glede znakov spremenjenega prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljanemu zdravilu med prejemanjem zdravila Calquence.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Calquence ne zanosijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi akalabrutiniba pri nosečnicah je malo ali jih sploh ni. Na podlagi izsledkov študij na živalih lahko izpostavljenost akalabrutinibu med nosečnostjo pomeni tveganje za plod. Pri podganah so opazili distocijo (težavno ali dolgotrajno skotenje), uporaba pri brejih kunčjih samicah pa je bila povezana z zmanjšano rastjo plodov (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Calquence se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če bolničino klinično stanje zahteva zdravljenje z akalabrutinibom.

Dojenje

Ni znano, ali se akalabrutinib pri človeku izloča v materino mleko. Podatkov o vplivu akalabrutiniba na dojenega otroka ali na nastajanje mleka ni. Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek sta bila prisotna v mleku doječih podgan. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Doječim materam je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Calquence in še 2 dni po njegovem zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Calquence na plodnost pri človeku ni. V predklinični študiji akalabrutiniba na podganjih samcih in samicah niso opazili neželenih učinkov na parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Calquence nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar so med zdravljenjem z akalabrutinibom poročali o utrujenosti in omotici. Bolnikom, ki se jim pojavita ta simptoma, je treba svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Med 1478 bolniki, ki so prejeli zdravilo Calquence v monoterapiji, so bili najpogostejše poročani ($\geq 20\%$) neželeni učinki katere koli stopnje okužba, driska, glavobol, mišično-skeletna bolečina, podplutbe, kašelj, artralgija, utrujenost, navzea in izpuščaj. Najpogostejše ($\geq 5\%$) poročani neželeni učinki $\geq 3.$ stopnje so bili okužba, levkopenija, nevtropenija, anemija, drug primarni malignom in trombocitopenija.

Zdravilo Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom

Med 223 bolniki, ki so prejeli zdravilo Calquence v okviru kombiniranega zdravljenja, so bili najpogostejše ($\geq 20\%$) poročani neželeni učinki katere koli stopnje okužba, mišično-skeletna bolečina, driska, glavobol, levkopenija, nevtropenija, kašelj, utrujenost, artralgija, navzea, omotica in zaprtje. Najpogostejše ($\geq 5\%$) poročani neželeni učinki $\geq 3.$ stopnje so bili levkopenija, nevtropenija, okužba, trombocitopenija in anemija.

Zdravilo Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom

Med 297 bolniki, ki so bili zdravljeni z zdravilom Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so bili najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki zdravila katere koli stopnje nevtropenija, navzea, izpuščaj, driska, mišično-skeletna bolečina, glavobol, utrujenost, bruhanje, zaprtje, anemija in trombocitopenija. Najpogostejše zabeleženi ($\geq 5\%$) neželeni učinki zdravila $\geq 3.$ stopnje so bili nevtropenija, izpuščaj, trombocitopenija, anemija, pljučnica, drug primarni malignom, hipertenzija in drug primarni malignom izključujoč nemelanomski kožni rak.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Calquence za zdravljenje hematoloških malignomov, ugotovili naslednje neželene učinke. Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Calquence v celotnem združenem naboru podatkov je bilo 38,2 meseca. Pri bolnikih, ki so zdravilo Calquence prejeli v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, je zdravljenje z zdravilom Calquence mediano trajalo 28,6 meseca.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (SOC) v MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti; najpogostejši neželeni učinki so navedeni najprej. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Neželeni učinki zdravila* pri bolnikih s hematološkimi malignomi, zdravljenih z akalabrutinibom kot monoterapijo (N = 1478)

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	Stopnja $\geq 3^*$ (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	zelo pogosti (25,8)	1,2
	pljučnica	zelo pogosti (15,8)	8,7
	sinuzitis	zelo pogosti (11,4)	0,4
	okužba sečil	pogosti (9,9)	1,8
	bronhitis	pogosti (9,7)	0,6
	okužbe s herpes virusom [†]	pogosti (9,1)	0,9
	nazofaringitis	pogosti (8,3)	0
	okužbe s plesnijo <i>Aspergillus</i> [†]	občasni (0,7)	0,6
	reaktivacija hepatitisa B	občasni (0,4)	0,3
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	drug primarni malignom (DPM) [†]	zelo pogosti (17,6)	6,7
	nemelanomski kožni malignom [†]	pogosti (9,9)	1,4
	DPM (izključujoč nemelanomskega kožnega raka) [†]	pogosti (9,7)	5,5
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija [†]	zelo pogosti (19,4)	17,5
	anemija [†]	zelo pogosti (17,1)	9,5
	trombocitopenija [†]	zelo pogosti (11,5)	6,2
	limfocitoza	občasni (0,5)	0,3
Presnovne in prehranske motnje	sindrom tumorske lize	občasni (0,5)	0,4
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti (36,5)	1,2
	omotica	zelo pogosti (13,9)	0,1
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija/undulacija [†]	pogosti (7,4)	2,3
Žilne bolezni	podplutbe [†]	zelo pogosti (30,9)	0
	kontuzija	zelo pogosti (20,7)	0
	petehije	pogosti (8,9)	0
	ekhimoze	pogosti (5,7)	0
	krvavitev/hematom [†]	zelo pogosti (16,3)	3,2
	gastrointestinalna krvavitev	občasni (0,9)	0,7
	intrakranialna krvavitev	občasni (0,1)	0,1
	hipertenzija [†]	zelo pogosti (11,9)	4,9
	epistaksa	pogosti (8,0)	0,3

Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti (36,7)	2,6
	navzea	zelo pogosti (21,8)	0,8
	zaprtje	zelo pogosti (15,2)	0,1
	bolečine v trebuhu [†]	zelo pogosti (14,5)	1,2
	bruhanje	zelo pogosti (14,0)	0,7
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj [†]	zelo pogosti (20,3)	0,9
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina [†]	zelo pogosti (31,9)	1,8
	artralgija	zelo pogosti (24,0)	0,9
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti (23,6)	2,0
	astenija	pogosti (7,0)	0,9
Preiskave[§] (izsledki, ki temeljijo na rezultatih testov)	znižanje hemoglobina [±]	zelo pogosti (47,4)	10,8
	zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev [±]	zelo pogosti (43,9)	24,0
	zmanjšanje števila trombocitov [±]	zelo pogosti (36,9)	9,5

*Po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

[†]Vključuje izraz za več neželenih učinkov.

[±]Pomeni pojavnost laboratorijskih izvidov, ne poročanih neželenih dogodkov.

[§]Prikazano s stopnjami po CTCAE.

Preglednica 5. Neželeni učinki zdravila* pri bolnikih s hematološkimi malignomi, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem z akalabrutinibom (N = 520)

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 223		Zdravilo Calquence + BR N = 297	
Organski sistem po MedDRA in izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)
Infekcijske in parazitske bolezni				
Okužba zgornjih dihal	zelo pogosti (31,4)	1,8	zelo pogosti (18,2)	0,3
Sinuzitis	zelo pogosti (15,2)	0,4	pogosti (6,4)	0
Nazofaringitis	zelo pogosti (13,5)	0,4	pogosti (5,4)	0
Okužba sečil	zelo pogosti (13)	0,9	zelo pogosti (11,1)	1,7
Pljučnica	zelo pogosti (10,8)	5,4	zelo pogosti (16,2)	8,8
Bronhitis	pogosti (9,9)	0	pogosti (6,4)	0,3
Okužbe s herpes virusom [†]	pogosti (6,7)	1,3	zelo pogosti (12,8)	1,0
Progresivna multifokalna levkoencefalopatija	občasni (0,4)	0,4	neznano	0

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 223		Zdravilo Calquence + BR N = 297	
Organski sistem po MedDRA in izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)
Reaktivacija hepatitisa B	občasni (0,9)	0,1	pogosti (1,3)	0,3
Okužbe s plesnijo Aspergillus†	neznano	0	občasni (0,3)	0,3
Neoplazme (benigne, maligne in neopredeljene)				
Drug primarni malignom† (DPM)	zelo pogosti (13)	4,0	zelo pogosti (17,8)	7,4
Nemelanomski kožni malignom†	pogosti (7,6)	0,4	zelo pogosti (11,1)	2,0
DPM izključujoč nemelanomskega kožnega raka†	pogosti (6,3)	3,6	pogosti (9,8)	5,4
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
Nevtropenija†	zelo pogosti (31,8)	30	zelo pogosti (54,9)	50,2
Trombocitopenija†	zelo pogosti (13,9)	9	zelo pogosti (22,9)	9,8
Anemija†	zelo pogosti (11,7)	5,8	zelo pogosti (24,2)	9,4
Limfocitoza	občasni (0,4)	0,4	občasni (0,7)	0
Presnovne in prehranske motnje				
Sindrom tumorske lize	pogosti (1,8)	1,3	pogosti (1,3)	1,3
Bolezni živčevja				
Glavobol	zelo pogosti (43)	0,9	zelo pogosti (30,3)	1,3
Omotica	zelo pogosti (23,8)	0	zelo pogosti (14,5)	0,7
Srčne bolezni				
Atrijska fibrilacija/undulacija†	pogosti (3,1)	0,9	pogosti (6,7)	4,0
Žilne bolezni				
Podplutbe†	zelo pogosti (38,6)	0	zelo pogosti (14,1)	0,3
Kontuzija	zelo pogosti (27,4)	0	zelo pogosti (11,1)	0
Petehije	zelo pogosti (11,2)	0	pogosti (2,0)	0
Ekhimoze	pogosti (3,1)	0	pogosti (3,0)	0,3
Krvavitev/hematom†	zelo pogosti (17,5)	1,3	zelo pogosti (15,5)	1,0
Gastrointestinalna krvavitev	pogosti (3,6)	0,9	občasni (0,3)	0
Intrakranialna krvavitev	občasni (0,9)	0	neznano	0
Hipertenzija†	zelo pogosti (13,5)	3,6	zelo pogosti (12,5)	5,7
Epistaksa	pogosti (8,5)	0	pogosti (2,7)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
Pnevmonitis±	-	-	pogosti (2,4)	0,3
Bolezni prebavil				

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 223		Zdravilo Calquence + BR N = 297	
Organski sistem po MedDRA in izraz po MedDRA	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)	Vse stopnje (%)	≥ 3. stopnja* (%)
Driska	zelo pogosti (43,9)	4,5	zelo pogosti (37,4)	3,0
Navzea	zelo pogosti (26,9)	0	zelo pogosti (42,8)	1,3
Zaprtje	zelo pogosti (20,2)	0	zelo pogosti (24,6)	1,0
Bruhanje	zelo pogosti (19,3)	0,9	zelo pogosti (25,6)	0,7
Bolečina v trebuhu [†]	zelo pogosti (14,8)	1,3	zelo pogosti (12,1)	2,0
Bolezni kože in podkožja				
Izpuščaji [†]	zelo pogosti (30,9)	1,8	zelo pogosti (39,1)	9,8
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
Mišično-skeletna bolečina [†]	zelo pogosti (44,8)	2,2	zelo pogosti (34,3)	3,7
Artralgijs	zelo pogosti (26,9)	1,3	zelo pogosti (17,5)	0,7
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
Utrujenost	zelo pogosti (30,5)	1,8	zelo pogosti (29,3)	2,7
Astenija	pogosti (7,6)	0,4	zelo pogosti (10,4)	1,0
Preiskave[¶]				
Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev [§]	zelo pogosti (57,4)	35	zelo pogosti (76,8)	56,6
Zmanjšanje števila trombocitov [§]	zelo pogosti (46,2)	10,8	zelo pogosti (69,4)	17,8
Znižanje hemoglobina [§]	zelo pogosti (43,9)	9	zelo pogosti (79,5)	10,8
Zvišanje alanin- aminotransferaze [‡]	-	-	pogosti (9,1)	4,4
Zvišanje aspartat- aminotransferaze [‡]	-	-	pogosti (8,1)	3,0

*Po terminološko poenotenih merilih nacionalnega onkološkega inštituta NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzija 4.03.

[†]Vključuje izraz za več neželenih učinkov.

[±]Poročali so o enem dogodku s smrtnim izidom.

[§]Pomeni pojavnost laboratorijskih izvidov, ne poročanih neželenih dogodkov.

[¶]Prikazano kot vrednosti stopnje po CTCAE.

[‡]Neželeni učinek le za skupino z zdravilom Calquence + BR v študiji ECHO.

Opis izbranih neželenih učinkov

Ukinitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Med 1478 bolniki, zdravljenimi z monoterapijo zdravila Calquence, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 14,6 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 5,9 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali reaktivacijo hepatitisa B, sepsa in drisko.

Med 223 bolniki, zdravljenimi z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 10,8 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali pljučnico, trombocitopenijo in drisko. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 6,7 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali nevtropenijo, drisko in bruhanje.

Med 297 bolniki, zdravljenimi z zdravilom Calquence v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom, so o prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov poročali pri 42,8 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali COVID-19, pljučnico zaradi COVID-19, nevtropenijo in pljučnico. O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 10,1 % bolnikov. Ti glavni neželeni učinki so vključevali nevtropenijo in navzeo.

Starejši

Od 1478 bolnikov v kliničnih študijah zdravljenja z monoterapijo zdravila Calquence, jih je bilo 42 % starih več kot 65 in manj kot 75 let, 20,6 % pa 75 let ali več. Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki niso ugotovili klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti.

Od 223 bolnikov v kliničnih študijah zdravljenja z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom, je bilo 47 % bolnikov starih več kot 65 let in manj kot 75 let, 26 % pa 75 let ali več. Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki niso ugotovili klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje akalabrutiniba ni in simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz. Oznaka ATC: L01EL02.

Mehanizem delovanja

Akalabrutinib je selektiven zaviralec Brutonove tirozin-kinaze (BTK). BTK je signalizacijska molekula poti antigenskega receptorja celic B (BCR – B-cell antigen receptor) in poti citokinskih receptorjev. Pri celicah B signalizacija BTK povzroči preživetje in proliferacijo celic B in je potrebna za celično adhezijo, celični promet in kemotakso.

Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek ACP-5862 tvorita kovalentno vez s cisteinskim ostankom na aktivnem mestu BTK; to povzroči ireverzibilno inaktiviranje BTK z minimalnimi izventarčnimi interakcijami.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z malignomi celic B, ki so prejeli 100 mg akalabrutiniba dvakrat na dan, je bila mediana zasedenosti BTK v stanju dinamičnega ravnovesja v periferni krvi $\geq 95\%$ in se je ohranila v obdobju 12 ur; to je povzročilo inaktiviranje BTK v celotnem priporočenem odmernem intervalu.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv akalabrutiniba na interval QTc so ocenili pri 46 zdravih moških in ženskah v randomizirani, dvojno slepi temeljiti študiji QT s placebom in pozitivnimi kontrolami. Pri supratrapevtskem odmerku, ki je bil 4-kratnik največjega priporočenega odmerka, zdravilo Calquence ni klinično pomembno podaljšalo intervala QT/QTc (tj. ne več ali enako 10 ms) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki s predhodno nezdravljeno KLL

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri predhodno nezdravljeni KLL so ocenili v randomizirani, multicentrični, odprti študiji III. faze (ELEVATE-TN) pri 535 bolnikih. Bolniki so prejeli zdravilo Calquence in obinutuzumab, monoterapijo z zdravilom Calquence ali obinutuzumab skupaj s klorambucilom. V študijo ELEVATE-TN so bili vključeni bolniki, stari 65 let ali več, ali stari od 18 do 65 let s pridruženimi boleznimi; 27,9 % bolnikov je imelo očistek kreatinina < 60 ml/min. Mediano oceno CIRS-G 8 je imelo 16,1 % bolnikov, starih < 65 let. V študiji je bilo dovoljeno, da so bolniki prejeli antitrombotična zdravila. Bolniki, ki so potrebovali antikoagulantno zdravljenje z varfarinom ali enakovrednim antagonistom vitamina K, niso bili vključeni.

Bolnike so v razmerju 1:1:1 randomizirali v 3 skupine, ki so prejemale:

- zdravilo Calquence + obinutuzumab (zdravilo Calquence+G): Zdravilo Calquence so uporabljali v odmerku 100 mg dvakrat na dan od 1. dne 1. ciklusa do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Obinutuzumab je bil uporabljen od 1. dne 2. ciklusa in največ 6 ciklov zdravljenja. Obinutuzumab v odmerku 1.000 mg je bil uporabljen 1. in 2. dan (100 mg 1. dan in 900 mg 2. dan), 8. in 15. dan 2. ciklusa in nato 1000 mg 1. dan od 3. do 7. ciklusa. Vsak cikel je trajal 28 dni.
- monoterapijo z zdravilom Calquence: Zdravilo Calquence so uporabljali v odmerku 100 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.
- obinutuzumab + klorambucil (GClb): Obinutuzumab in klorambucil so uporabljali največ 6 ciklov zdravljenja. Obinutuzumab v odmerku 1000 mg je bil uporabljen 1. in 2. dan (100 mg 1. dan in 900 mg 2. dan), 8. in 15. dan 1. ciklusa in nato 1000 mg 1. dan od 2. do 6. ciklusa. Klorambucil v odmerku 0,5 mg/kg je bil uporabljen 1. in 15. dan od 1. do 6. ciklusa. Vsak cikel je trajal 28 dni.

Bolnike so stratificirali glede na stanje mutacije z delecijo 17p (prisotna ali odsotna), stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1 v primerjavi z 2) in geografsko regijo (Severna Amerika in Zahodna Evropa v primerjavi z drugimi). Po potrjenem napredovanju bolezni je 45 bolnikov, randomiziranih v skupino z GClb, prešlo na monoterapijo z zdravilom Calquence. Preglednica 6 povzema izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti populacije v študiji.

Preglednica 6. Izhodiščne značilnosti (ELEVATE-TN) bolnikov s predhodno nezdravljeno KLL

Značilnost	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Starost, leta; mediana (razpon)	70 (41 - 88)	70 (44 - 87)	71 (46 - 91)
Moški, %	62	62	59,9
Belci, %	91,6	95	93,2
Stanje zmogljivosti po ECOG 0 - 1, %	94,4	92,2	94,4
Mediani čas od diagnoze (meseči)	30,5	24,4	30,7

Obsežna bolezen z bezgavkami ≥ 5 cm, %	25,7	38	31,1
Citogenetika/kategorija FISH, %			
Delecija 17p	9,5	8,9	9
Delecija 11q	17,3	17,3	18,6
Mutacija TP53	11,7	10,6	11,9
Nemutirani IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleksen kariotip (≥ 3 nepravilnosti)	16,2	17,3	18,1
Stadij 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

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) v skupini Calquence+G v primerjavi s skupino GClb, kot ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC - Independent Review Committee) na podlagi meril IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) 2008 z vključenim pojasnilom o limfocitozi, povezani z zdravljenjem (Cheson 2012). Po mediano 28,3-mesečnem spremljanju je bilo na podlagi PFS po oceni IRC pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KLL ugotovljeno 90-odstotno statistično značilno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini, ki je prejela kombinacijo Calquence+G, v primerjavi s skupino z GClb. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti po ocenah IRC pri (ELEVATE-TN) bolnikih s KLL

	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Preživetje brez napredovanja bolezni*			
Število dogodkov (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dogodki s smrtjo (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	ND (34,2; ND)	22,6 (20,2; 27,6)
ROg [†] (95 % IZ)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Vrednost p	< 0,0001	< 0,0001	-
24-mesečna ocena, % (95 % IZ)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Celokupno preživetje^a			
Dogodki s smrtjo (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Najboljši celokupni delež odziva* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%)	168 (93,9)	153 (85,5)	139 (78,5)
(95 % IZ)	(89,3; 96,5)	(79,6; 89,9)	(71,9; 83,9)
Vrednost p	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo, CR = popoln odziv, CRi = popoln odziv z nepopolnim okrevanjem krvne slike, nPR = nodularni delni odziv, PR = delni odziv.

*Po oceni IRC.

[†]Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

^a Mediano OS ni bilo doseženo ne v eni ne v drugi skupini.

Rezultati PFS z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom ali brez njega so bili po podskupinah skladni, vključno z značilnostmi velikega tveganja. V populaciji s KLL z velikim tveganjem (delecija 17p, delecija 11q, mutacija TP53 ali nemutirani IGHV) je bilo razmerje ogroženosti za PFS z zdravilom Calquence v kombinaciji z obinutuzumabom ali brez njega 0,08 [95 % IZ (0,04; 0,15)] in z obinutuzumabom skupaj s klorambucilom 0,13 [95 % IZ (0,08; 0,21)].

Preglednica 8. Analiza PFS po podskupinah (študija ELEVATE-TN)

	Monoterapija z zdravilom Calquence			Zdravilo Calquence+G		
	N	Razmerje ogroženosti	95 % IZ	N	Razmerje ogroženosti	95 % IZ
Vsi preiskovanci	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)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutacija TP53						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17p ali/in mutacija TP53						
Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Ne	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutacija IGHV						
Mutirani	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nemutirani	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)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Kompleksen kariotip						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Z dolgoročnimi podatki je bila mediana spremljanja 58,2 meseca za skupino s kombinacijo Calquence+G, 58,1 meseca za skupino z zdravilom Calquence in 58,2 meseca za skupino z GClb. Mediana PFS po oceni raziskovalcev za skupino s Calquence+G in skupino s Calquence kot monoterapijo ni bila dosežena; v skupini z GClb je bila 27,8 meseca. V času zadnjega presečnega datuma podatkov je skupno 72 bolnikov (40,7 %), ki so bili prvotno randomizirani v skupino z GClb, prešlo na monoterapijo z zdravilom Calquence. Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena v

nobeni skupini s skupno 76 smrtnimi primeri: 18 (10,1 %) v skupini s Calquence+G, 30 (16,8 %) v skupini, ki je prejela zdravilo Calquence kot monoterapijo in 28 (15,8 %) v skupini z GClb.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti po oceni raziskovalcev (INV) pri (ELEVATE-TN) bolnikih s KLL

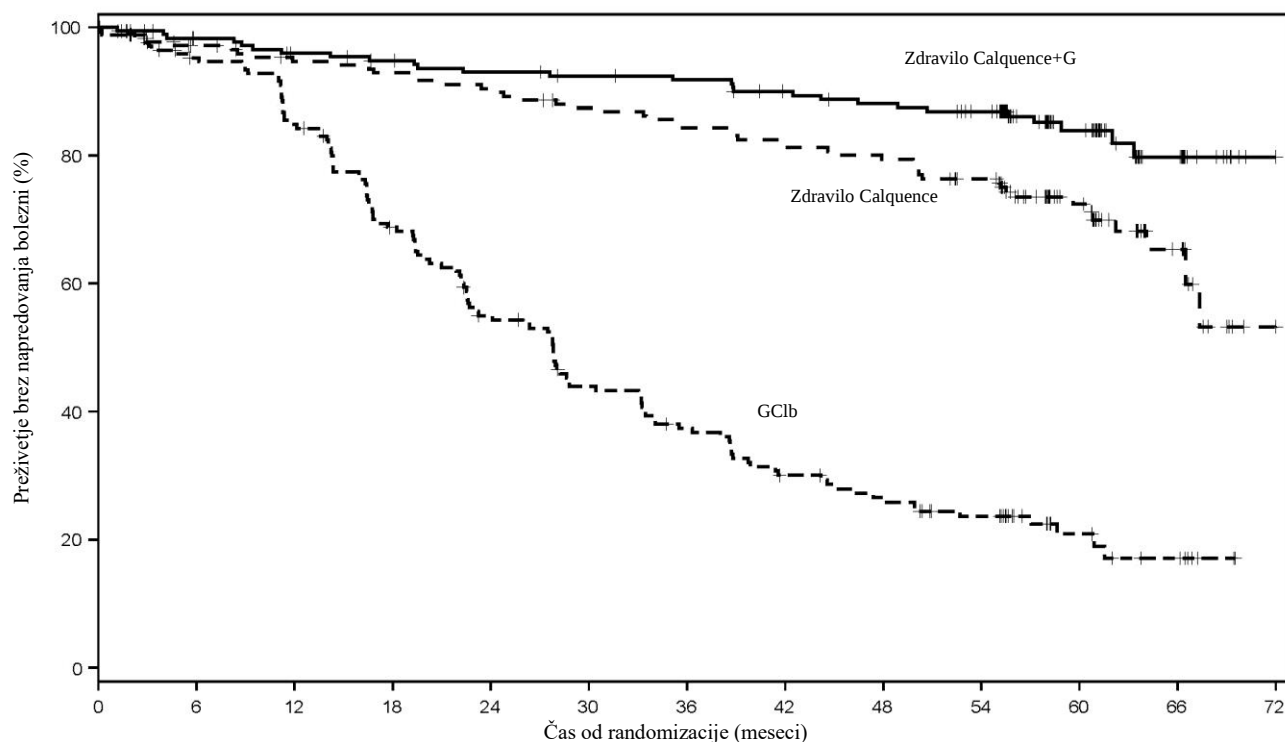
	Zdravilo Calquence + obinutuzumab N = 179	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 179	Obinutuzumab + klorambucil N = 177
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Število dogodkov (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Dogodki s smrtjo (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (95 % IZ), months*	ND	ND (66,5; ND)	27,8 (22,6; 33,2)
ROg [†] (95 % IZ)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Celokupno preživetje			
Dogodki s smrtjo (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

IZ = interval zaupanja; ROg = razmerje ogroženosti; ND = ni doseženo

* 95 % interval zaupanja na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene.

† Ocena temelji na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti za razmerje ogroženosti (95 % IZ) stratificirano s statusom izbrisa 17p (da v primerjavi z ne).

Slika 1. Kaplan Meierjeve krivulje za PFS po oceni INV pri (ELEVATE-TN) bolnikih s KLL (populacija ZNZ)



Mesec	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
Zdravilo 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
Zdravilo 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

Bolniki s KLL, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri bolnikih s ponovitvijo ali z neodzivno obliko KLL so ocenili v randomizirani, multicentrični, odprti študiji III. faze (ASCEND) pri 310 bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje in to zdravljenje ni vključevalo zaviralcev BCL-2 ali zaviralcev receptorjev celic B. Bolniki v študiji so prejeli ali monoterapijo z zdravilom Calquence ali pa – po raziskovalčevi izbiri – bodisi idelalizib skupaj z rituksimabom bodisi bendamustin skupaj z rituksimabom. V študiji je bilo dovoljeno, da so bolniki prejeli antitrombotična zdravila. Bolniki, ki so potrebovali antikoagulantno zdravljenje z varfarinom ali enakovrednim antagonistom vitamina K, niso bili vključeni.

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje ali

- 100 mg zdravila Calquence dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, ali
- po raziskovalčevi izbiri bodisi:
 - idelalizib 150 mg dvakrat na dan v kombinaciji z rituksimabom 375 mg/m² i.v. 1. dan prvega ciklusa, nato 500 mg/m² i.v. na vsake 2 tedna pri 4 odmerkih in potem na vsake 4 tedne pri 3 odmerkih, skupno 8 infuzij, bodisi
 - bendamustin 70 mg/m² (1. in 2. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa) v kombinaciji z rituksimabom (375 mg/m²/500 mg/m²) 1. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa, do 6 ciklusov.

Bolnike so stratificirali glede na stanje mutacije z delecijo 17p (prisotna ali odsotna), stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1 v primerjavi z 2) in število predhodnih zdravljenj (od 1 do 3 v primerjavi s ≥ 4). Po potrjenem napredovanju bolezni je 35 bolnikov, ki so bili randomizirani na idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab po raziskovalčevi izbiri, prešlo na zdravljenje

Calquence. Preglednica 10 povzema izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti populacije v študiji.

Preglednica 10. Izhodiščne značilnosti bolnikov pri (ASCEND) bolnikih s KLL

Značilnost	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
Starost, leta; mediana (razpon)	68 (32 - 89)	67 (34 - 90)
Moški, %	69,7	64,5
Belci, %	93,5	91,0
Stanje zmogljivosti po ECOG, %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediani čas od diagnoze (meseci)	85,3	79,0
Obsežna bolezen z bezgavkami ≥ 5 cm, %	49,0	48,4
Mediano število predhodnih zdravljenj KLL (razpon)	1 (1 - 8)	2 (1 - 10)
Število predhodnih zdravljenj KLL, %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenetika/kategorija FISH, %		
Delecija 17p	18,1	13,5
Delecija 11q	25,2	28,4
Mutacija TP53	25,2	21,9
Nemutirani IGHV	76,1	80,6
Kompleksen kariotip (≥ 3 nepravilnosti)	32,3	29,7
Stadij 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

Primarni opazovani dogodek je bilo PFS po oceni IRC na podlagi meril IWCLL 2008 z vključenim pojasnilom o limfocitozi, povezani z zdravljenjem (Cheson 2012). Z medianim spremljanjem 16,1 meseca je PFS pokazalo 69-odstotno statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje pri bolnikih v skupini z zdravilom Calquence. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 11. Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS sta prikazani na sliki 2.

Preglednica 11. Rezultati učinkovitosti po ocenah IRC pri (ASCEND) bolnikih s KLL

	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
Preživetje brez napredovanja bolezni*		
Število dogodkov (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dogodki s smrtjo (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	16.5 (14,0; 17,1)

	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
ROg [†] (95 % IZ)	0,31 (0,20; 0,49)	
Vrednost p	< 0,0001	
15-mesečna ocena, % (95 % IZ)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Celokupno preživetje^a		
Dogodki s smrtjo (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Najboljši celokupni delež odziva* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % IZ)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Vrednost p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Trajanje odziva (DoR)		
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	13,6 (11,9; ND)

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo, CR = popoln odziv, CRi = popoln odziv z nepopolnim okrevanjem krvne slike, nPR = nodularni delni odziv, PR = delni odziv, PD = napredujoča bolezen.

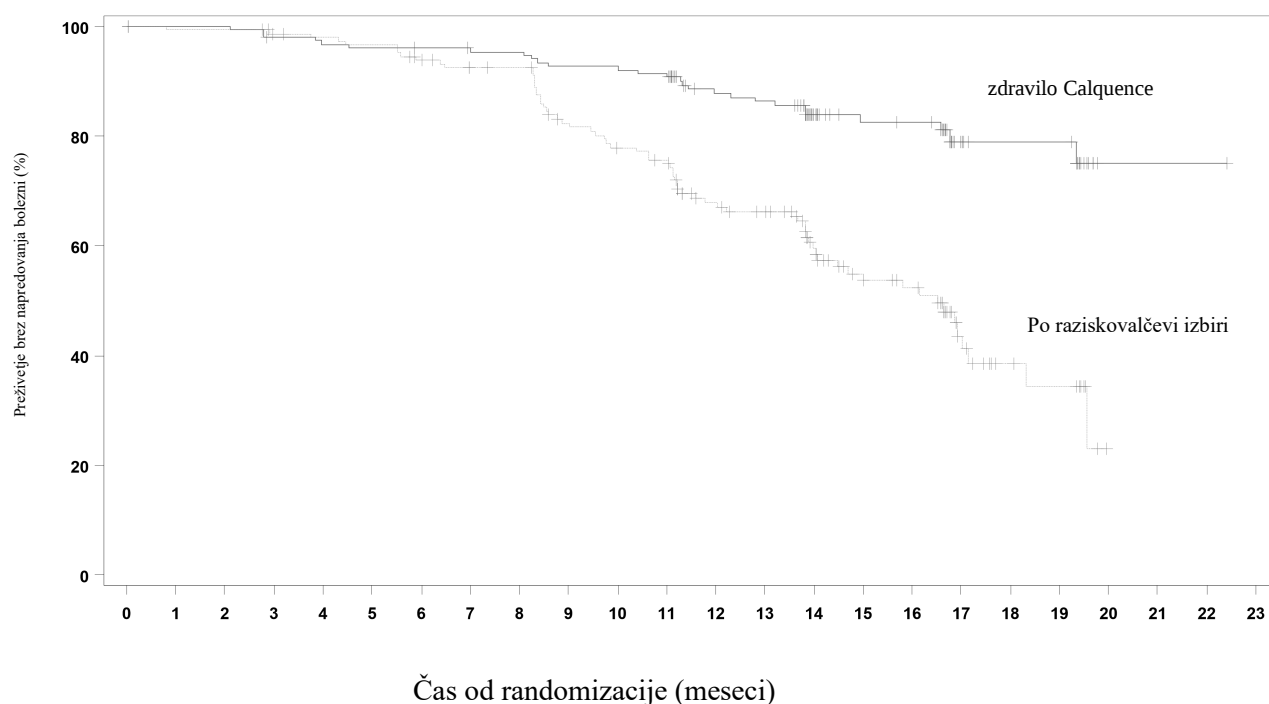
*Po oceni IRC.

^a Mediano OS ni bilo doseženo ne v eni ne v drugi skupini. p < 0,6089 za OS.

**CRi in nPR imata vrednost 0.

[†]Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS po oceni IRC pri (ASCEND) bolnikih s KLL (populacija ZNZ)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju																								
Mesec	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
zdravilo 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
Po raziskovalčevi izbiri	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultati PFS z zdravilom Calquence so bili po podskupinah skladni, vključno z značilnostmi velikega tveganja. V populaciji s KLL z velikim tveganjem (delecija 17p, delecija 11q, mutacija TP53 in nemutirani IGHV) je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,27 [95 % IZ (0,17; 0,44)].

Preglednica 12. IRC-analiza PFS po podskupinah (študija ASCEND)

	Monoterapija z zdravilom Calquence		
	N	Razmerje ogroženosti	95 % IZ
Vsi preiskovanci	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17p			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Ne	127	0,33	
Mutacija TP53			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Ne	113	0,33	
Del 17p ali mutacija TP53			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Ne	108	0,36	
Mutacija IGHV			
Mutirani	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Nemutirani	118	0,32	
Del 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Ne	116	0,31	
Kompleksen kariotip			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Ne	97	0,23	

Pri končni analizi (mediani čas spremljanja z zdravilom Calquence 46,5 meseca in z IR/BR 45,3 meseca), je bilo opaženo 72-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt pri bolnikih v skupini z zdravilom Calquence. Mediano PFS po oceni raziskovalcev v skupini z zdravilom Calquence ni bilo doseženo, z IR/BR pa je bilo 16,8 meseca. Rezultati učinkovitosti po ocenah INV so prikazani v preglednici 13. Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS po oceni raziskovalcev (INV) so prikazane na sliki 3.

Preglednica 13. Rezultati učinkovitosti pri končni analizi po ocenah INV pri (ASCEND) bolnikih s KLL

	Monoterapija z zdravilom Calquence N = 155	Po raziskovalčevi izbiri idelalizib + rituksimab ali bendamustin + rituksimab N = 155
Preživetje brez napredovanja bolezni*		
Število dogodkov (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Dogodki s smrtjo (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (95 % IZ), meseci	ND	16,8 (14,1; 22,5)
ROg [†] (95 % IZ)	0,28 (0,20; 0,38)	
Celokupno preživetje ^a		
Dogodki s smrtjo (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

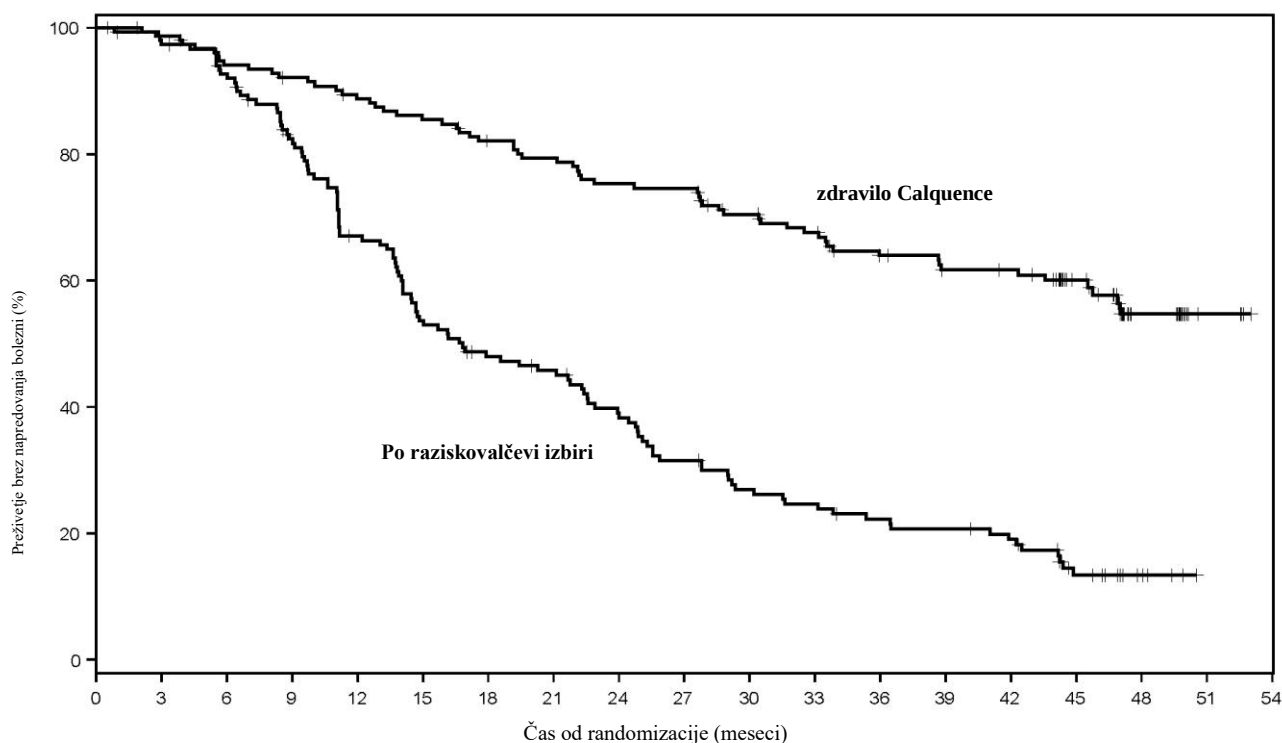
IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo, PD = napredujoča bolezen.

*Po oceni INV (raziskovalca).

^a Mediano OS ni bilo doseženo ne v eni ne v drugi skupini. p = 0,0783 za OS.

[†]Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni INV pri končni analizi pri (ASCEND) bolnikih s KLL



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

Rezultati PFS so bili po oceni raziskovalcev pri končni analizi z zdravilom Calquence po podskupinah skladni, vključno z značilnostmi velikega tveganja, in so bili skladni s primarno analizo.

Bolniki s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL)

Varnost in učinkovitost zdravila Calquence pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji 3. faze, študija ECHO. Študija ECHO je vključila 598 bolnikov, starih 65 let ali več, s potrjenim in predhodno še nezdravljenim MCL.

Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani v dve skupini:

- Skupina z zdravilom Calquence + bendamustinom in rituksimabom (zdravilo Calquence + BR): zdravilo Calquence so v odmerku 100 mg dajali neprekinjeno dvakrat na dan od 1. dne 1. cikla. Bendamustin v odmerku 90 mg/m² so dajali intravensko po 30 minut 1. in 2. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov, rituksimab pa v odmerku 375 mg/m² intravensko 1. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov. Kombinacija zdravila Calquence + BR je bila uporabljana največ 6 ciklov zdravljenja (indukcijsko zdravljenje).
- Skupina s placebom + bendamustinom in rituksimabom (placebo + BR): placebo so dajali dvakrat na dan od 1. dne 1. cikla, neprekinjeno. Bendamustin v odmerku 90 mg/m² so dajali intravensko po 30 minut 1. in 2. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov, rituksimab pa v odmerku 375 mg/m² intravensko 1. dan vsakega od šestih 28-dnevnih ciklov. Kombinacija placeba + BR je bila uporabljana največ 6 ciklov zdravljenja (indukcijsko zdravljenje).

Zdravilo Calquence ali placebo so dajali neprekinjeno do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Po indukcijskem zdravljenju so bolniki, ki so dosegli (delen ali popoln) odziv, prejeli rituksimab kot vzdrževalno zdravljenje v odmerku 375 mg/m² 1. dan vsakega drugega cikla, a največ 12 dodatnih odmerkov, do 30. cikla. Bolniki, randomizirani v skupino s placebom + BR, ki so imeli potrjeno napredujočo bolezen (PD), so lahko prešli na monoterapijo s 100 mg zdravila Calquence dvakrat na dan, in sicer do drugega napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

Randomizacija bolnikov je bila stratificirana po geografski regiji (Severna Amerika v primerjavi z Zahodno Evropo v primerjavi z drugimi) in po poenostavljeni oceni MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) (0-3 v primerjavi s 4-5 v primerjavi s 6-11).

Mediana starost je bila 71 let (razpon: 65-86), 70,7 % je bilo moških, 78,3 % je bilo belcev in 93,1 % je imelo stanje zmogljivosti po ECOG od 0 do 1. Poenostavljena ocena MIPI je bila nizka (0-3) pri 33,1 %, srednja (4-5) pri 42,8 % in visoka (6-11) pri 24,1 % bolnikov. Skupno 37,7 % bolnikov je imelo tumor v velikosti ≥ 5 cm in 86 % bolnikov je imelo bolezen v stadiju IV po razvrstitvi Ann Arbor. Agresivne različice MCL, kot sta blastoidna oziroma pleomorfna oblika, so opazili pri 7,7 % oziroma 5,5 % bolnikov. Skupno 47,8 % bolnikov je imelo oceno Ki-67 ≥ 30 %. Izhodiščne značilnosti so bile med skupinama podobne.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC-Independent Review Committee) na podlagi Luganske razvrstitve 2014 za ne-hodgkinov limfom (NHL) pri preiskovancih s predhodno nezdravljenim MCL. Poleg tega je celokupni delež odziva (ORR) ocenil tudi IRC.

PFS po oceni IRC je bilo ocenjeno po medianem spremljanju 49,8 meseca.

Po dodatnih 6 mesecih spremljanja od primarne analize PFS in medianem spremljanju 63,0 mesecev ni bilo mediano celokupno preživetje doseženo ne v eni ne v drugi skupini. Skupno je bilo 218 smrtnih primerov: 105 (35,1 %) v skupini z zdravilom Calquence + BR in 113 (37,8 %) v skupini s placebom + BR. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 14. Kaplan-Meierjevi krivulji PFS sta prikazani na sliki 4.

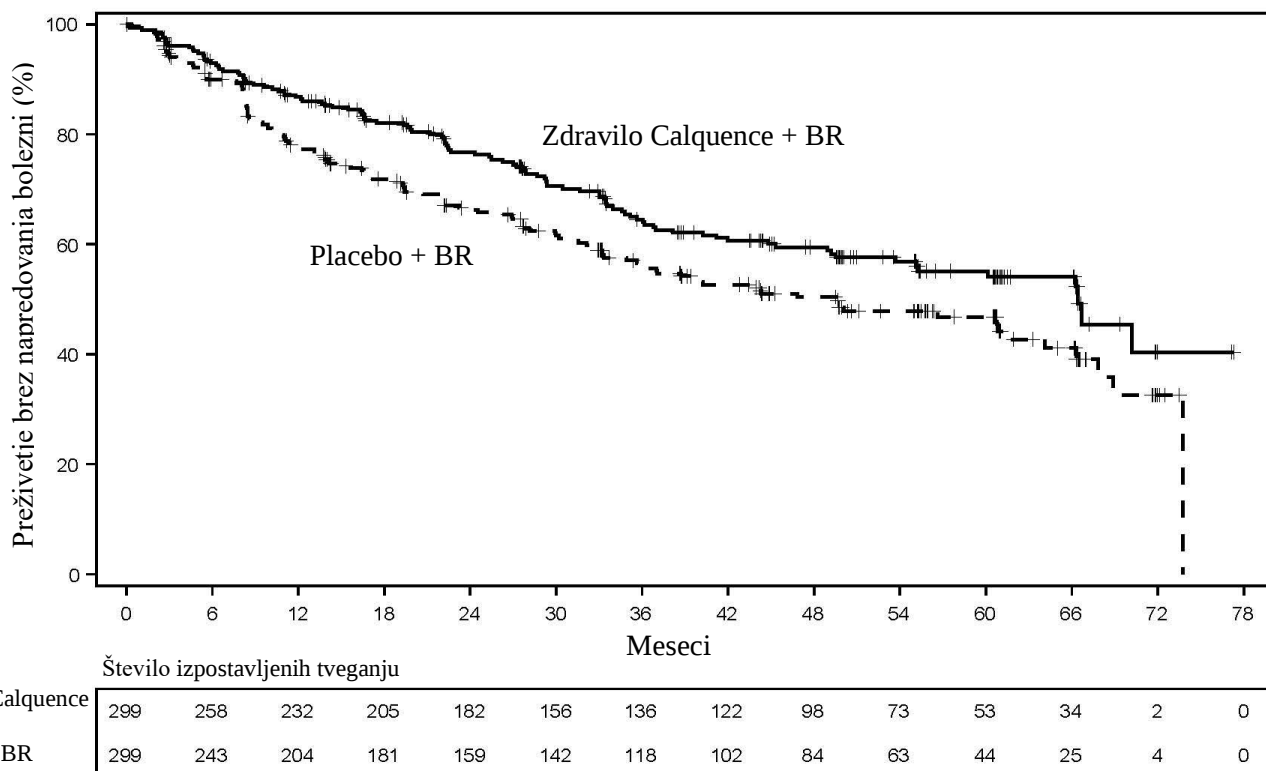
Preglednica 14. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL v študiji ECHO

	Zdravilo Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
PFS po oceni IRC		
Mediana (95 % IZ)	66,4 (55,1; ND)	49,6 (36,0; 64,1)
ROg (95 % IZ) (stratificirano)*	0,73 (0,57; 0,94)	
Vrednost p [‡]	0,0160	
ORR po oceni IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % IZ	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Vrednost p	0,2196	-

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, CR = popoln odziv, PR = delni odziv, ND = ni doseženo
 *Stratificirano po stratifikacijskih faktorjih randomizacije: geografski regiji (Severna Amerika, Zahodna Evropa, drugo) in poenostavljeni oceni MIPI (majhno tveganje [0 do 3], srednje tveganje [4 do 5], veliko tveganje [6 do 11]), zajetima z IXRS (interaktivni glasovni in spletni odzivni sistem). Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ocenjeno na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti.

[‡] Ocenjeno na podlagi stratificiranega testa log-rank za vrednost p.

Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni IRC pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (študija ECHO)



Bolniki z MCL, ki so prejeli vsaj eno predhodno terapijo

Varnost in učinkovitost zdravila CALQUENCE pri MCL sta bili ovrednoteni v odprti, multicentrični študiji II. faze z eno skupino (ACE-LY-004) pri 124 predhodno zdravljenih bolnikih. Vsi bolniki so prejeli zdravilo CALQUENCE 100 mg peroralno dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Preskušanje ni vključevalo bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci BTK ali BCL-2. Primarni opazovani dogodek je bil celokupni delež odziva (ORR - overall response rate) po Luganovi klasifikaciji za ne-Hodgkinov limfom (NHL), ki ga je ocenil raziskovalec. Trajanje odziva (DoR - duration of response) je bilo dodatno merilo izida. Rezultati učinkovitosti končne analize (54 mesecev) so predstavljeni v preglednici 15.

Pri končni analizi je bila mediana starosti 68 (razpon od 42 do 90) let, 79,8 % je bilo moških in 74,2 % belcev. Na začetku je imelo 92,8 % bolnikov stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od diagnoze je bila 46,3 meseca, mediana števila predhodnih zdravljenj pa 2 (razpon od 1 do 5), vključno s 17,7 % predhodno presaditvijo matičnih celic. Najpogostejši predhodni režimi so temeljili na CHOP (51,6 %) in ARA-C (33,9 %). Na začetku je imelo 37,1 % bolnikov vsaj en tumor z najdaljšim premerom ≥ 5 cm, 72,6 % jih je imelo ekстранodalno prizadetost, vključno s 50,8 % s prizadetostjo kostnega mozga. Poenostavljena ocena MIPI (ki vključuje starost, oceno ECOG ter izhodiščno vrednost laktat dehidrogenaze in število belih krvničk) je bila srednja pri 43,5 % in visoka pri 16,9 % bolnikov.

Preglednica 15. Končna analiza ORR in DOR pri (ACE-LY-004) bolnikih z MCL pri 54 mesecih

	Ocena raziskovalca pri 54 mesecih N = 124 n (%) (95 % IZ*)
Celokupni delež odziva (ORR)	

	Ocena raziskovalca pri 54 mesecih N = 124 n (%) (95 % IZ*)
celokupni delež odziva	101 (81,5 %) (73,5; 87,9)
popoln odziv	59 (47,6 %) (38,5; 56,7)
delni odziv	42 (33,9 %) (25,6; 42,9)
neocenjeno [†]	3 (2,4 %) (0,5; 6,9)
Trajanje odziva (DoR)	
mediana (meseci)	28,6 (17,5; 39,1)
IZ=interval zaupanja *95 % eksaktni binomski interval zaupanja. [†] Vključuje osebe brez ustrezne ocene po začetku bolezni.	

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Calquence za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje zrelih B-celičnih neoplazem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka ACP-5862 so raziskali pri zdravih osebah in pri bolnikih z malignomi celic B. Akalabrutinib kaže sorazmernost odmerku in obe snovi, akalabrutinib in ACP-5862, imata v razponu odmerkov od 75 do 250 mg skoraj linearno farmakokinetiko. Populacijsko farmakokinetično modeliranje kaže, da je farmakokinetika akalabrutiniba in ACP-5862 pri bolnikih z različnimi malignomi celic B podobna. Med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan sta bili pri bolnikih z malignomi celic B (vključno s KLL) geometrična srednja površina pod krivuljo plazemske koncentracije skozi čas v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{24h}) in največja koncentracija v plazmi (C_{max}) za akalabrutinib 1679 ng•h/ml in 438 ng/ml ter za ACP-5862 4166 ng•h/ml in 446 ng/ml.

Za tablete zdravila Calquence in kapsule zdravila Calquence je bila dokazana bioekvivalenca. Tablete zdravila Calquence vsebujejo akalabrutinibijev maleat, obliko soli akalabrutiniba, ki kaže večjo topnost pri visokem pH kot baza akalabrutiniba, ki je aktivna snov kapsul zdravila Calquence. Tablete zdravila Calquence imajo tako boljšo absorpcijo v kombinaciji z zdravili za zmanjšanje kisline.

Absorpcija

Čas do največje koncentracije v plazmi (T_{max}) je bil za akalabrutinib od 0,2 do 3,0 ure in za ACP-5862 od 0,5 do 4,0 ure. Absolutna biološka uporabnost zdravila Calquence je bila 25 %.

Vpliv hrane na akalabrutinib

Pri zdravih osebah uporaba enkratnega 100 mg odmerka tablete akalabrutiniba z zelo mastnim, visoko kaloričnim obrokom (približno 918 kalorij, 59 gramov ogljikovih hidratov, 59 gramov maščob in 39 gramov beljakovin) ni vplivala na povprečno AUC v primerjavi z uporabo na tešče. C_{max} se je zmanjšala za 54 % in T_{max} se je podaljšal za 1 do 2 uri.

Porazdelitev

Reverzibilna vezava akalabrutiniba na človeške plazemske beljakovine je bila 99,4-odstotna in vezava ACP-5862 98,8-odstotna. *In vitro* je bilo povprečno razmerje med krvjo in plazmo za akalabrutinib 0,8

in za ACP-5862 0,7. Povprečni volumen porazdelitve akalabrutiniba v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je bil približno 34 l.

Biotransformacija/presnova

In vitro se akalabrutinib pretežno presnovi z encimi CYP3A in v manjši meri s konjugacijo z glutationom in amidno hidrolizo. ACP-5862 je ugotovljen kot glavni presnovek v plazmi; ki se nadalje presnovi predvsem z oksidacijo preko CYP3A, geometrična srednja izpostavljenost (AUC) temu presnovku pa je približno 2- do 3-krat večja od izpostavljenosti akalabrutinibu. ACP-5862 zavira BTK približno 50 % manj močno kot akalabrutinib.

Študije *in vitro* kažejo, da akalabrutinib v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ali UGT2B7 in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh CYP.

Študije *in vitro* kažejo, da ACP-5862 v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ali UGT2B7 in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh CYP.

Medsebojno delovanje s transportnimi beljakovinami

Študije *in vitro* kažejo, da sta akalabrutinib in ACP-5862 substrata P-gp in BCRP. Vendar je malo verjetno, da bi sočasna uporaba zaviralcev BCRP povzročila klinično pomembna medsebojna delovanja zdravil. Sočasna uporaba z zaviralcem OATP1B1/1B3 (600 mg rifampicina v enkratnem odmerku) je povzročila povečanje C_{max} akalabrutiniba za 1,2-krat in njegove AUC za 1,4-krat ($n = 24$ zdravih preiskovancev), kar ni klinično pomembno.

Akalabrutinib in ACP-5862 v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirata P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ali MATE2-K. V klinično pomembnih koncentracijah lahko akalabrutinib zavira črevesni BCRP (glejte poglavje 4.5), ACP-5862 pa lahko zavira MATE1 (glejte poglavje 4.5). V klinično pomembnih koncentracijah akalabrutinib ne zavira MATE1 in ACP-5862 ne zavira BCRP.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg tablete akalabrutiniba je bil geometrični srednji končni eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) akalabrutiniba 1,4 ure. $t_{1/2}$ aktivnega presnovka ACP-5862 je bil 6,6 ure.

Pri bolnikih z malignomi celic B je bil povprečni navidezni peroralni očistek (CL/F) akalabrutiniba 134 l/h in ACP-5862 22 l/h.

Po uporabi enkratnega 100 mg radioaktivno označenega odmerka [^{14}C]-akalabrutiniba pri zdravih osebah se je 84 % odmerka izločilo v blatu in 12 % odmerka v urinu, pri čemer se je manj kot 2 % odmerka izločilo kot nespremenjeni akalabrutinib.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (stari > 18 let), spol, rasa (belci, temnopolti) in telesna masa niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka ACP-5862.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij z zdravilom Calquence pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso izvedli.

Okvara ledvic

Izločanje akalabrutiniba skozi ledvice je minimalno. Farmakokinetične študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik med 408 preiskovanci z blago okvaro ledvic (eGFR med 60 in 89 ml/min/1,73 m² po oceni MDRD), 109 preiskovanci z zmerno okvaro ledvic (eGFR med 30 in 59 ml/min/1,73 m²) in 192 preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic (eGFR večji ali enak 90 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetike akalabrutiniba niso ugotavljali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR manj kot 29 ml/min/1,73 m²) ali okvaro ledvic, ki zahteva dializo. Bolniki s koncentracijo kreatinina nad 2,5-kratno ZNM v ustanovi niso bili vključeni v klinične študije (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Akalabrutinib se presnovi v jetrih. V namenskih študijah pri osebah z okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter (n = 6) je bila izpostavljenost akalabrutinibu (AUC) v primeru blage okvare (n = 6) (Child-Pugh A) 1,9-krat večja, zmerne okvare (n = 6) (Child-Pugh B) 1,5-krat večja in hude okvare (n = 8) (Child-Pugh C) 5,3-krat večja. Toda osebe z zmerno okvaro jeter niso imele bistvene prizadetosti glede označevalcev, pomembnih za sposobnost odstranjevanja zdravil, tako da je bil učinek zmerne okvare jeter v tej študiji verjetno podcenjen. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih razlik med osebami z blago (n = 79) ali zmerno (n = 6) okvaro jeter (celokupni bilirubin med 1,5- do 3-kratno ZNM in ne glede na vrednost AST) v primerjavi z osebami z normalnim (n = 613) delovanjem jeter (celokupni bilirubin in AST znotraj ZNM) (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost

Študij karcinogenosti z akalabrutinibom niso izvedli.

Genotoksičnost/mutagenost/fototoksičnost

Akalabrutinib ni bil mutagen v bakterijskem preizkusu reverzne mutacije, v preizkusu kromosomskih aberacij *in vitro* in v mikrojedrnem preizkusu na kostnem mozgu miši *in vivo*.

Na podlagi preskusov fototoksičnosti *in vitro* z uporabo celične linije 3T3, se šteje, da ima akalabrutinib majhno tveganje za fototoksičnost pri ljudeh.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Pri podganah so pri vseh ravneh odmerkov mikroskopsko opazili minimalne do blage spremembe v trebušni slinavki (krvavitev/pigmentacija/vnetje/fibroza v otočkih). V študijah, ki so trajale do 6 mesecev, so minimalne do blage spremembe, ki niso bile neželeni izsledki, ugotovili v ledvicah (tubularna bazofilija, tubularna regeneracija in vnetje); koncentracija brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) je bila pri podganah 30 mg/kg/dan. Povprečna izpostavljenost (AUC) pri NOAEL pri podganjih samcih in samicah ustreza 0,6-kratniku (pri samcih) in 1-kratniku (samice) klinične izpostavljenosti med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan. V kronični študiji na podganah je bila najnižja koncentracija z opaženimi neželenimi učinki (LOAEL – Lowest Adverse Observed Effect Level), pri kateri so opazili reverzibilne ledvične (zmerna tubularna degeneracija) in jetrne (nekroza posameznih hepatocitov) spremembe, 100 mg/kg/dan; pri tem je bila meja izpostavljenosti 4,2-krat večja od klinične izpostavljenosti med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan. V 9-mesečnih študijah na psih je bila NOAEL 10 mg/kg/dan; to ustreza 3-kratni izpostavljenosti klinične AUC med uporabo klinično priporočenega odmerka. Ob odmerku 30 mg/kg/dan (9-kratnik klinične AUC) so pri psih opazili minimalno tubularno degeneracijo v ledvicah, rahlo zmanjšanje mase vranice, prehodno minimalno do blago zmanjšanje mase eritrocitov ter zvišanje ALT in ALP. Kardiotoksične učinke so pri podganah

(miokardna krvavitev, vnetje, nekroza) in psih (perivaskularno/vaskularno vnetje) opazili le pri živalih, ki so med študijami poginile ob uporabi odmerkov, večjih od največjega toleriranega odmerka. Izpostavljenosti pri podganah in psih z ugotovljenimi srčnimi spremembami so bile vsaj 6,8-kratnik (podgane) oziroma 25-kratnik (psi) klinične AUC. Reverzibilnosti srčnih sprememb ni bilo mogoče oceniti, ker so te spremembe opazili le med uporabo odmerkov, večjih od največjega toleriranega odmerka.

Reproduktivna toksičnost

Pri podganih samcih in samicah niso opazili učinkov na plodnost pri izpostavljenosti, ki je bila 10-kratnik (samci) oziroma 9-kratnik (samice) klinične AUC med uporabo priporočenega odmerka.

Pri brejih podganah niso opazili učinkov na embrio-fetalni razvoj in preživetje pri izpostavljenostih, ki so bile približno 9-kratnik AUC pri bolnikih med uporabo priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan. V dveh študijah razmnoževanja na podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila > 2,3-kratnik klinične izpostavljenosti med uporabo 100 mg dvakrat na dan, opazili distocijo (dolgotrajno/težavno skotenje). V plazmi podganih plodov so potrdili prisotnost akalabrutiniba in njegovega aktivnega presnovka. Akalabrutinib in njegov aktivni presnovek sta bila prisotna v mleku doječih podgan.

V embrio-fetalni študiji na brejih kunčjih samicah so opazili zmanjšano telesno maso ploda in zapozneno osifikacijo pri izpostavljenostih, ki so povzročile toksične učinke pri samicah-materah in so bile 2,4-krat večje od AUC pri človeku med uporabo priporočenega odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
malo substituirana hidroksipropilceluloza (E463)
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
kopovidon
titanov dioksid (E171)
makrogol
srednjeveržni trigliceridi
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminijska pakiranja pretisnih omotov s simboli sonca/lune, vsebujejo 8 ali 10 filmsko obloženih tablet. Škatle s 56 ali 60 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 100 MG KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Calquence 100 mg trde kapsule
akalabrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg akalabrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule
56 trdih kapsul
60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pogoltnite celo kapsulo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1479/001 56 trdih kapsul
EU/1/20/1479/002 60 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

calquence

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 100 MG KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

CALQUENCE 100 mg kapsule
akalabrutinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Simbol sonce/luna

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 100 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Calquence 100 mg filmsko obložene tablete
akalabrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg akalabrutiniba (v obliki akalabrutinibijevega maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pogoltnite celo tableto.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1479/003 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1479/004 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

calquence

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 100 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

CALQUENCE 100 mg tablete
akalabrutinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Simbol sonce/luna

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Calquence 100 mg trde kapsule akalabrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Calquence in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Calquence
3. Kako jemati zdravilo Calquence
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Calquence
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Calquence in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence je zdravilo za zdravljenje krvnega raka.

- Učinkovina v zdravilu Calquence je akalabrutinib.
- Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci Brutonove tirozin-kinaze (BTK).

Za kaj uporabljamo zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov, ki imajo kronično limfocitno levkemijo (KLL).

KLL je rak belih krvnih celic, imenovanih limfociti B (ali celice B). Te celice so del imunskega sistema (obrambnega sistema telesa).

Zdravilo Calquence se uporablja za zdravljenje odraslih z limfomom plaščnih celic.

Limfom plaščnih celic je vrsta krvnega raka, ki prizadene bezgavke.

Kako deluje zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence deluje tako, da blokira BTK, telesno beljakovino, ki tem rakavim celicam pomaga rasti in preživeti. Z blokiranjem BTK zdravilo Calquence pomaga uničevati rakave celice in lahko zmanjša njihovo število, s čimer lahko upočasni poslabšanje bolezni.

Če imate vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Calquence ali zakaj ste ga dobili, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Calquence

Ne jemljite zdravila Calquence:

- če ste alergični na akalabrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Calquence posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Calquence se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli neobičajne podplutbe ali krvavitve, ali če jemljete kakršna koli zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").
- če imate okužbo (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").
- če ste pred kratkim imeli kakšno operacijo, ali če imate v kratkem predvideno kakšno operacijo. Zdravnik vam lahko prekine zdravljenje z zdravilom Calquence pred medicinskim, kirurškim ali zobozdravstvenim posegom in po takšnem posegu.
- če ste kdaj imeli hepatitis B (okužbo jeter) – zdravilo Calquence namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, zato vas bo zdravnik pozorno spremljal glede ponovitve znakov te bolezni (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").
- če imate ali ste kdaj imeli neredno bitje srca (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavi kakšna nova sprememba na koži ali se spremeni videz kakšnega mesta na koži, ker imate večje tveganje za pojav kožnega raka, glejte poglavje 4. Uporabljajte zaščito pred soncem in si redno pregledujte kožo.

Zdravnik vam bo med zdravljenjem z zdravilom po potrebi preverjal število krvnih celic.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Calquence

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, zlasti če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- antibiotike za zdravljenje bakterijskih okužb – na primer klaritromicin,
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb – na primer posakonazol, itrakonazol, vorikonazol,
- ketokonazol – zdravilo za zdravljenje Cushingovega sindroma (to je bolezen, pri kateri v telesu nastaja preveč hormona kortizola),
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV – na primer indinavir ali ritonavir,
- zdravila za zdravljenje hepatitisa C – na primer telaprevir,
- rifampicin – antibiotik za zdravljenje bakterijskih okužb (tuberkuloze),
- zdravilo za migreno – ergotamin,
- zdravilo za zdravljenje nizkega natrija v krvi – konivaptan,
- zdravilo proti visokemu krvnemu sladkorju – metformin,
- zdravilo za preprečevanje zavrnitve organov – ciklosporin,
- zdravila za zdravljenje napadov krčev (konvulzij) ali epilepsije – na primer karbamazepin ali fenitoin,
- pimoizid – zdravilo, ki se uporablja pri Tourettovem sindromu (to je motnja, ki povzroča neobvladane gibe in izbruhe besed ali glasov),
- šentjanževko – zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije,
- teofilin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje piskajočega dihanja, kratke sape in tiščanja v prsih,

- zdravila za zmanjšanje želodčne kisline:
 - antacide – na primer kalcijev karbonat. Zdravilo Calquence vzemite 2 uri prej ali 2 uri po tem, ko vzamete ta zdravila.
 - blokatorje histaminskih receptorjev tipa 2 – na primer ranitidin ali famotidin. Zdravilo Calquence vzemite 2 uri prej ali 10 ur po tem, ko vzamete ta zdravila.
 - zaviralce protonske črpalke – na primer omeprazol. Med jemanjem zdravila Calquence se izogibajte jemanju teh zdravil.
- metotreksat – zdravilo za zdravljenje bolezni, kot so revmatoidni artritis, psoriza (luskavica) in ulcerozni kolitis, ki jih povzroča nepravilno delovanje imunskega sistema.
 - to zdravilo morate vzeti najmanj 6 ur prej ali 6 ur po tem, ko vzamete zdravilo Calquence.

Zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitve

Zdravilo Calquence lahko poveča nagnjenost h krvavitvam. Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve:

- antiagregacijska zdravila (delujejo proti strjevanju krvi), na primer acetilsalicilna kislina in klopidogetrel,
- antikoagulant (zdravila za redčenje krvi), na primer varfarin ali enoksaparin.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Calquence namreč lahko škoduje nerojenemu otroku.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Calquence in 2 dni po zadnjem odmerku zdravila Calquence ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Calquence prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Calquence vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Toda če med jemanjem zdravila Calquence občutite omotico, šibkost ali utrujenost, ne smete upravljati vozil ali strojev.

Zdravilo Calquence vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence vam bo predpisal le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Odvisno od vaše vrste raka, se zdravilo Calquence lahko daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Koliko zdravila morate vzeti

- Običajen odmerek je ena kapsula (100 mg) dvakrat na dan. Odmerka vzemite v presledku 12 ur.

Kako jemati zdravilo

- Kapsulo zaužijte celo in z vodo, vsak dan ob približno istem času.
- Kapsul ne grizite, ne raztapljajte in ne odpirajte, kajti to lahko vpliva na to, kako hitro zdravilo pride v vaše telo.
- Zdravilo Calquence lahko vzamete med jedjo ali v času med dvema obrokom.
- Kdaj ste nazadnje vzeli kapsulo zdravila Calquence, lahko preverite tako, da pogledate na pretisni omot. Sličice na pretisnem omotu vam bodo pomagale, da boste odmerek vzeli ob pravem času – sonce za jutranji odmerek zdravila Calquence in luna za večerni odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Calquence, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Calquence, kot bi smeli, takoj pojdite k zdravniku ali v najbližjo bolnišnico. S seboj vzemite kapsule in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Calquence

- Če so od tedaj, ko bi običajno morali vzeti odmerek, minile manj kot 3 ure, pozabljeni odmerek vzemite takoj. Naslednji odmerek zdravila vzemite ob običajnem času.
- Če so od tedaj, ko bi običajno morali vzeti odmerek, minile že več kot 3 ure, izpuščenega odmerka ne vzemite. Naslednji odmerek zdravila vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Calquence in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo ambulantno za nujno pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Zelo pogosti resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Krvavitve. Simptomi so lahko črno ali krvavo blato, rožnat ali rjav urin, krvavitve iz nosu, podplutbe, nepričakovane krvavitve, bruhanje ali izkašljevanje krvi, omotica, šibkost, zmedenost.
- Okužbe. Med znaki so lahko zvišana telesna temperatura, mrzlica, šibkost ali zmedenost, kašelj, kratka sapa [pljučnica, **zelo pogost neželen učinek** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) ali okužbe s plesnijo *Aspergillus*, **občasen neželen učinek** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)].

Pogosti resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- hitro bitje srca, izpuščen srčni utrip, šibek ali neenakomeren srčni utrip, omotica, omedlevica, nelagodje v prsih ali kratka sapa (znaki motenj srčnega ritma, znanih kot migetanje preddvorov [atrijska fibrilacija] in plapolanje preddvorov [atrijska undulacija]).
- zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabost, bruhanje, zmedenost, kratka sapa, napadi krčev (konvulzije), neredno bitje srca, temen ali moten urin, nenavadna utrujenost ali bolečine v mišicah ali sklepih. To so lahko simptomi sindroma tumorske lize – stanja, ki ga povzroči hitra razgradnja rakavih celic.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v mišicah ali sklepih,
- glavobol,
- izpuščaji,
- utrujenost, šibkost ali pomanjkanje energije,
- slabost v želodcu (navzea), bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje (redko ali težavno iztrebljanje blata), driska (pogosto iztrebljanje ali mehko blato),
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic) ali zmanjšanje števila celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (krvne ploščice),
- visok krvni tlak,
- omotica,
- glavobol, pritisk v predelu oči, nosu ali lic (sinuzitis),
- vneto žrelo in izcedek iz nosu (nazofaringitis),
- okužba zgornjih dihal,
- okužba sečil (bolečine ali pekoč občutek pri odvajanju urina),

- med zdravljenjem z zdravilom Calquence se lahko pojavijo novi raki, vključno z raki kože (glejte poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Calquence"),
- herpes.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišanje jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze) na preiskavah krvi (v primeru uporabe v kombinaciji z določenimi zdravili),
- bronhitis,
- zvišana telesna temperatura, mrzlica, šibkost, zmedenost, slabost in porumenelost kože ali očesnih zrkel (zlatenica) – to so lahko znaki, da je hepatitis B (okužba jeter) znova postal aktiven,
- vnetje pljuč (pnevmonitis).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- izguba spomina, težave z razmišljanjem, težave pri hoji ali izguba vida – to so lahko znaki resne okužbe možganov (progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali PML),
- limfocitoza (večje število limfocitov v krvi, kot je normalno; limfociti so vrsta belih krvnih celic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Calquence

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Calquence

Učinkovina je akalabrutinib. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg akalabrutiniba.

Druge sestavine zdravila so:

- Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, delno predgeliran koruzni škrob, magnezijev stearat (E470b) in natrijev karboksimetilškrob (glejte poglavje 2 "Zdravilo Calquence vsebuje natrij").
- Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in indigotin (E132).
- Črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid.

Izgled zdravila Calquence in vsebina pakiranja

Zdravilo Calquence so 20-mm trde želatinaste kapsule z rumenim telesom, modrim pokrovčkom in črno oznako "ACA 100 mg".

Zdravilo Calquence je na voljo v aluminijških pretisnih omotih, ki vsebujejo 6 ali 8 trdih kapsul. Ena škatla vsebuje 56 ali 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Calquence 100 mg filmsko obložene tablete akalabrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Calquence in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Calquence
3. Kako jemati zdravilo Calquence
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Calquence
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Calquence in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence je zdravilo za zdravljenje krvnega raka.

- Učinkovina v zdravilu Calquence je akalabrutinib.
- Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci Brutonove tirozin-kinaze (BTK).

Za kaj uporabljamo zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov, ki imajo kronično limfocitno levkemijo (KLL).

KLL je rak belih krvnih celic, imenovanih limfociti B (ali celice B). Te celice so del imunskega sistema (obrambnega sistema telesa).

Zdravilo Calquence se uporablja za zdravljenje odraslih z limfomom plaščnih celic.

Limfom plaščnih celic je vrsta krvnega raka, ki prizadene bezgavke.

Kako deluje zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence deluje tako, da blokira BTK, telesno beljakovino, ki tem rakavim celicam pomaga rasti in preživeti. Z blokiranjem BTK zdravilo Calquence pomaga uničevati rakave celice in lahko zmanjša njihovo število, s čimer lahko upočasni poslabšanje bolezni.

Če imate vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Calquence ali zakaj ste ga dobili, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Calquence

Ne jemljite zdravila Calquence:

- če ste alergični na akalabrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Calquence posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Calquence se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli neobičajne podplutbe ali krvavitve, ali če jemljete kakršna koli zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").
- če imate okužbo (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").
- če ste pred kratkim imeli kakšno operacijo, ali če imate v kratkem predvideno kakšno operacijo. Zdravnik vam lahko prekine zdravljenje z zdravilom Calquence pred medicinskim, kirurškim ali zobozdravstvenim posegom in po takšnem posegu.
- če ste kdaj imeli hepatitis B (okužbo jeter) – zdravilo Calquence namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, zato vas bo zdravnik pozorno spremljal glede ponovitve znakov te bolezni (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").
- če imate ali ste kdaj imeli neredno bitje srca (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavi kakšna nova sprememba na koži ali se spremeni videz kakšnega mesta na koži, ker imate večje tveganje za pojav kožnega raka, glejte poglavje 4. Uporabljajte zaščito pred soncem in si redno pregledujte kožo.

Zdravnik vam bo med zdravljenjem z zdravilom po potrebi preverjal število krvnih celic.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Calquence

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, zlasti če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- antibiotike za zdravljenje bakterijskih okužb – na primer klaritromicin,
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb – na primer posakonazol, itrakonazol, vorikonazol,
- ketokonazol – zdravilo za zdravljenje Cushingovega sindroma (to je bolezen, pri kateri v telesu nastaja preveč hormona kortizola),
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV – na primer indinavir ali ritonavir,
- zdravila za zdravljenje hepatitisa C – na primer telaprevir,
- rifampicin – antibiotik za zdravljenje bakterijskih okužb (tuberkuloze),
- zdravilo za migreno – ergotamin,
- zdravilo za zdravljenje nizkega natrija v krvi – konivaptan,
- zdravilo proti visokemu krvnemu sladkorju – metformin,
- zdravilo za preprečevanje zavrnitve organov – ciklosporin,
- zdravila za zdravljenje napadov krčev (konvulzij) ali epilepsije – na primer karbamazepin ali fenitoin,
- pimoizid – zdravilo, ki se uporablja pri Tourettovem sindromu (to je motnja, ki povzroča neobvladane gibe in izbruhe besed ali glasov),
- šentjanževko – zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije,
- teofilin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje piskajočega dihanja, kratke sape in tiščanja v prsih,

- metotreksat – zdravilo za zdravljenje bolezni, kot so revmatoidni artritis, psoriaza (luskavica) in ulcerozni kolitis, ki jih povzroča nepravilno delovanje imunskega sistema.
 - to zdravilo morate vzeti najmanj 6 ur prej ali 6 ur po tem, ko vzamete zdravilo Calquence.

S tabletami zdravila Calquence lahko jemljete zdravila za zmanjšanje želodčne kisline, kot so antacidi (kalcijev karbonat), zaviralci receptorjev histamina-2 (ranitidin in famotidin) in zaviralci protonske črpalke (omeprazol).

Zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitve

Zdravilo Calquence lahko poveča nagnjenost h krvavitvam. Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve:

- antiagregacijska zdravila (delujejo proti strjevanju krvi), na primer acetilsalicilna kislina in klopidoogrel,
- antikoagulant (zdravila za redčenje krvi), na primer varfarin ali enoksaparin.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Calquence namreč lahko škoduje nerojenemu otroku.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Calquence in 2 dni po zadnjem odmerku zdravila Calquence ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Calquence prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Calquence vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Toda če med jemanjem zdravila Calquence občutite omotico, šibkost ali utrujenost, ne smete upravljati vozil ali strojev.

Zdravilo Calquence vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Calquence

Zdravilo Calquence vam bo predpisal le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Odvisno od vaše vrste raka, se zdravilo Calquence lahko daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Koliko zdravila morate vzeti

- Običajen odmerek je ena tableta (100 mg) dvakrat na dan. Odmerka vzemite v presledku 12 ur.

Kako jemati zdravilo

- Tableto zaužijte celo in z vodo, vsak dan ob približno istem času.
- Tablete ne grizite, ne drobite, ne raztapljajte in ne delite.
- Zdravilo Calquence lahko vzamete med jedjo ali v času med dvema obrokom.
- Kdaj ste nazadnje vzeli tableto zdravila Calquence, lahko preverite tako, da pogledate na pretisni omot. Sličice na pretisnem omotu vam bodo pomagale, da boste odmerek vzeli ob pravem času – sonce za jutranji odmerek in luna za večerni odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Calquence, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Calquence, kot bi smeli, takoj pojdite k zdravniku ali v najbližjo bolnišnico. S seboj vzemite tablete in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Calquence

- Če so od tedaj, ko bi običajno morali vzeti odmerek, minile manj kot 3 ure, pozabljeni odmerek vzemite takoj. Naslednji odmerek zdravila vzemite ob običajnem času.
- Če so od tedaj, ko bi običajno morali vzeti odmerek, minile že več kot 3 ure, izpuščenega odmerka ne vzemite. Naslednji odmerek zdravila vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Calquence, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Calquence in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo ambulanto za nujno pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Zelo pogosti resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Krvavitve. Simptomi so lahko črno ali krvavo blato, rožnat ali rjav urin, krvavitve iz nosu, podplutbe, nepričakovane krvavitve, bruhanje ali izkašljevanje krvi, omotica, šibkost, zmedenost.
- Okužbe. Med znaki so lahko zvišana telesna temperatura, mrzlica, šibkost ali zmedenost, kašelj, kratka sapa [pljučnica, **zelo pogost neželen učinek** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) ali okužbe s plesnijo *Aspergillus*, **občasen neželen učinek** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)].

Pogosti resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- hitro bitje srca, izpuščeni srčni utripi, šibek ali neenakomeren srčni utrip, omotica, omedlevica, nelagodje v prsih ali kratka sapa (znaki motenj srčnega ritma, znanih kot migetanje preddvorov [atrijska fibrilacija] in plapolanje preddvorov [atrijska undulacija]).
- zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabost, bruhanje, zmedenost, kratka sapa, napadi krčev (konvulzije), neredno bitje srca, temen ali moten urin, nenavadna utrujenost ali bolečine v mišicah ali sklepih. To so lahko simptomi sindroma tumorske lize – stanja, ki ga povzroči hitra razgradnja rakavih celic.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v mišicah ali sklepih,
- glavobol,
- izpuščaji,
- utrujenost, šibkost ali pomanjkanje energije,
- slabost v želodcu (navzea), bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje (redko ali težavno iztrebljanje blata), driska (pogosto iztrebljanje ali mehko blato),
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic) ali zmanjšanje števila celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (krvne ploščice),
- visok krvni tlak,
- omotica,
- glavobol, pritisk v predelu oči, nosu ali lic (sinuzitis),
- vneto žrelo in izcedek iz nosu (nazofaringitis),
- okužba zgornjih dihal,
- okužba sečil (bolečine ali pekoč občutek pri odvajanju urina),
- med zdravljenjem z zdravilom Calquence se lahko pojavijo novi raki, vključno z raki kože (glejte poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Calquence"),
- herpes.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišanje jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze) na preiskavah krvi (v primeru uporabe v kombinaciji z določenimi zdravili),
- bronhitis,
- zvišana telesna temperatura, mrzlica, šibkost, zmedenost, slabost in porumenelost kože ali očesnih zrkel (zlatenica) – to so lahko znaki, da je hepatitis B (okužba jeter) znova postal aktiven,
- vnetje pljuč (pnevmonitis).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- izguba spomina, težave z razmišljanjem, težave pri hoji ali izguba vida – to so lahko znaki resne okužbe možganov (progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali PML),
- limfocitoza (večje število limfocitov v krvi, kot je normalno; limfociti so vrsta belih krvnih celic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Calquence

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Calquence

Učinkovina je akalabrutinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg akalabrutiniba (v obliki akalabrutinibijevega maleata).

Druge sestavine zdravila so:

- Jedro tablete: manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), malo substituirana hidroksipropilceluloza (E463) in natrijev stearilfumarat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Calquence vsebuje natrij").
- Obloga tablete: hipromeloza (E464), kopovidon, titanov dioksid (E171), makrogol, srednjeveržni trigliceridi, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Calquence in vsebina pakiranja

Zdravilo Calquence so oranžne, 7,5 x 13 mm velike, ovalne, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako "ACA 100" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Zdravilo Calquence je na voljo v aluminijških pretisnih omotih, ki vsebujejo 8 ali 10 filmsko obloženih tablet. Na vsakem pretisnem omotu sta simbola sonce/luna, ki vam pomagata vzeti odmerek ob pravem času – sonce za jutranji odmerek in luna za večerni odmerek. Pretisni omot s soncem in pretisni omot z luno vsebujeta isto zdravilo. Ena škatla vsebuje 56 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>