

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Calquence 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg akalabrutinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdá kapsula so žltým telom, modrým vrchnáčikom, veľkosti 1 (20 mm), s označením „ACA 100 mg“ čiernym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Calquence v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence v monoterapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL), ktorí dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek (MCL), u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT).

Calquence v monoterapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu recidivujúceho alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL), ktorý nebol v minulosti liečený inhibítorom BTK.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu týmto liekom musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Calquence v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg).

Dávkovací interval je približne 12 hodín.

V liečbe liekom Calquence sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

V prípade kombinovaného režimu si informácie týkajúce sa dávkovania každého iného lieku pozrite v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov (podrobnosti o kombinovaných režimoch, pozri časť 5.1).

Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom

Calquence sa má podávať v 1. deň 1. cyklu (každý cyklus trvá 28 dní) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Bendamustín sa má podávať v dávke 90 mg/m² v 1. a 2. deň každého cyklu počas celkovo 6 cyklov. Rituximab sa má podávať v dávke 375 mg/m² v 1. deň každého cyklu počas celkovo 6 cyklov. Pacienti, ktorí dosiahnu odpoveď (čiastočnú odpoveď – partial response [PR] alebo úplnú odpoveď – complete response [CR]) po prvých 6 cykloch, môžu dostávať udržiavaciu dávku rituximabu 375 mg/m² v 1. deň každého druhého cyklu, maximálne 12 ďalších dávok, od 8. cyklu až do 30. cyklu.

Úpravy dávky

Nežiaduce reakcie

Odporúčané úpravy dávky lieku Calquence pri nežiaducich reakciách ≥ 3 . stupňa u pacientov liečených liekom Calquence v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom sú uvedené v tabuľke 1.

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách ≥ 3 . stupňa u pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách*

Nežiaduca reakcia	Výskyt nežiaducej reakcie	Úprava dávky (Začiatková dávka = 100 mg približne každých 12 hodín)
Trombocytopénia 3. stupňa s krvácaním, Trombocytopénia 4. stupňa alebo Neutropénia 4. stupňa pretrvávajúca dlhšie ako 7 dní Nehematologické toxicity 3. alebo vyššieho stupňa	Prvýkrát a druhýkrát	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v dávke 100 mg približne každých 12 hodín.
	Tretíkrát	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v zníženej frekvencii v dávke 100 mg jedenkrát denne.
	Štvrtýkrát	Ukončite liečbu liekom Calquence.

*Nežiaduce reakcie odstupňované podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzie 4.03.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách* ≥ 3 . stupňa u pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom

Nežiaduca reakcia	Úprava dávky bendamustínu [†]	Úprava dávky lieku Calquence
Neutropénia	V prípade neutropénie 3. alebo 4. stupňa [‡] : Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2 . stupeň alebo východiskový	V prípade neutropénie 4. stupňa pretrvávajúcej dlhšie ako 7 dní, prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2 . stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom

	stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom a treťom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri štvrtom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.
Trombocytopénia	V prípade trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa: Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	V prípade trombocytopénie 3. stupňa so silným krvácaním alebo 4. stupňa prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom a treťom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri treťom výskyte nežiaducej reakcie trombocytopénie so silným krvácaním ukončíte liečbu liekom Calquence. Pri štvrtom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.
Iné hematologické toxicity 4. stupňa [§] alebo nezvládateľná toxicita 3. stupňa	Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom a treťom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri štvrtom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.
Nehematologické toxicity 3. alebo vyššieho stupňa	Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri treťom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.

*Nežiaduce reakcie odstupňované podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (NCI CTCAE) verzie 4.03.

[†]V prípade akýchkoľvek toxicít, ktoré nie sú uvedené v tejto tabuľke, pozrite si súhrn charakteristických vlastností bendamustínu.

[‡]Pred úpravou dávky bendamustínu zvážte použitie myeloidných rastových faktorov.

[§]Lymfopénia 4. stupňa je očakávaným výsledkom liečby bendamustínom a rituximabom. Úprava dávky v dôsledku lymfopénie sa očakáva len vtedy, ak to skúšajúci považujú za klinicky dôležité, napr. v prípade pridružených opakujúcich sa infekcií.

^{††}Dávka sa môže podľa uváženia lekára znovu zvýšiť, ak pacient toleruje zníženú dávku počas ≥ 4 týždňov.

Ďalšie informácie o zvládnutí toxicít si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností každého z liekov použitých v kombinácii s liekom Calquence.

Interakcie

Odporúčania týkajúce sa použitia lieku Calquence spolu s inhibítormi alebo induktormi CYP3A a liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu sú uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 4.5).

Tabuľka 3: Použitie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A a liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu

	Súbežne podávaný liek	Odporúčané použitie lieku Calquence
Inhibítory CYP3A	Silný inhibítor CYP3A	Vyhnite sa súbežnému použitiu. Ak sa tieto inhibítory budú podávať krátkodobo (ako napríklad antiinfektíva počas siedmich dní), liečbu liekom Calquence prerušte.
	Stredne silný inhibítor CYP3A	Žiadna úprava dávky. U pacientov starostlivo sledujte výskyt nežiaducich reakcií, ak užívajú stredne silné inhibítory CYP3A.
	Slabý inhibítor CYP3A	Žiadna úprava dávky.
Induktory CYP3A	Silný induktor CYP3A	Vyhnite sa súbežnému použitiu.
Liečivá znižujúce žalúdočnú kyselinu	Inhibítory protónovej pumpy	Vyhnite sa súbežnému použitiu.
	Antagonisty H ₂ -receptora	Užite Calquence 2 hodiny pred užitím (alebo 10 hodín po užití) antagonistu H ₂ -receptora.
	Antacidá	Interval medzi užitím týchto liekov má byť aspoň 2 hodiny.

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku lieku Calquence a s užitím sa oneskorí o viac ako 3 hodiny, je potrebné ho poučiť, aby ďalšiu dávku užil v bežnom naplánovanom čase. Na nahradenie vynechanej dávky sa nemá užívať dvojnásobná dávka lieku Calquence.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecifické klinické štúdie. V klinických štúdiách s Calquence sa liečili pacienti s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu vyšší ako 30 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia a pravidelne sa majú sledovať hladiny kreatinínu v sére. Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa má podávať Calquence iba v prípade, že prínos preváži riziko a u týchto pacientov sa majú starostlivo sledovať prejavy toxicity. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientov na dialýze nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A, Childovo-Pughovo skóre B alebo celkový bilirubín medzi 1,5 – 3-násobkom hornej hranice normálu

[upper limit of normal, ULN] a akákoľvek hodnota AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Avšak, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú dôkladne sledovať prejavy toxicity. Calquence sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C alebo celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akákoľvek hodnota AST) (pozri časť 5.2).

Závažné srdcové ochorenie

Z klinických štúdií s Calquence boli vyradení pacienti so závažným kardiovaskulárnym ochorením.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Calquence u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Calquence je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou každý deň približne v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.5). Kapsuly sa nemajú žuvať, rozpúšťať ani otvárať, pretože to môže ovplyvniť absorpciu lieku do tela.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hemorágia

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence alebo v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli závažné hemoragické udalosti vrátane krvácania do centrálneho nervového systému a gastrointestinálnej hemorágie, pričom niektoré mali fatálne následky. Tieto udalosti sa vyskytli u pacientov s trombocytopéniou aj u pacientov bez trombocytopénie. Celkovo boli krvavé udalosti menej závažnými udalosťami vrátane tvorby podliatin a petechií (pozri časť 4.8).

Mechanizmus krvavých udalostí nie je dostatočne objasnený.

Pacienti užívajúci antitrombotiká môžu mať zvýšené riziko hemorágie. Pri použití antitrombotík postupujte s opatnosťou a zväzte dodatočné sledovanie prejavov krvácania, ak je súbežné použitie medicínsky nevyhnutné. Warfarín alebo iné antagonisty vitamínu K sa nemajú podávať súčasne s liekom Calquence.

Zvážte pomer prínosu a rizika prerušenia liečby liekom Calquence počas aspoň 3 dní pred a po chirurgickom zákroku.

Infekcie

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli závažné infekcie (bakteriálne, vírusové alebo mykotické) vrátane fatálnych udalostí. Tieto infekcie sa vyskytovali predovšetkým bez prítomnosti neutropénie, pričom neutropenická infekcia bola hlásená u 10,1 % pacientov liečených monoterapiou a 23,9 % pacientov liečených kombinovanou liečbou. Vyskytli sa infekcie spôsobené reaktiváciou vírusu hepatitídy B (HBV) a vírusu herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.8).

Vírusová reaktivácia

U pacientov užívajúcich Calquence sa hlásili prípady reaktivácie vírusu hepatitídy B. Pred začatím liečby liekom Calquence sa má stanoviť stav vírusu hepatitídy B (HBV). Ak majú pacienti pozitívnu sérológiu hepatitídy B, je potrebné sa pred začatím liečby poradiť s odborníkom na hepatálne ochorenia a pacienta je potrebné sledovať a manažovať podľa lokálnych medicínskych štandardov na prevenciu reaktivácie hepatitídy B.

V súvislosti s predchádzajúcou alebo súbežnou imunosupresívnou liečbou sa po použití Calquence hlásili prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane fatálnych prípadov. Pri diferenciálnej diagnóze u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi majú lekári zvážiť PML. Pri podozrení na PML sa majú vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia a liečba liekom Calquence sa má prerušiť dovtedy, kým sa nevytlúči PML. V prípade akýchkoľvek pochybností sa má zvážiť odporúčenie pacienta k neurológovi a vhodné diagnostické opatrenia na PML, vrátane vyšetrenia snímaním MRI prednostne s použitím kontrastnej látky, testovanie cerebrospinálnej tekutiny (cerebrospinal fluid, CSF) na JC vírusovú DNA a opakované neurologické vyšetrenia.

U pacientov so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií zvážte profylaxiu na základe štandardnej liečby. U pacientov sledujte prejavy a príznaky infekcie a liečte ich tak, ako je medicínsky vhodné.

Cytopénie

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli cytopénie 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie. Podľa zdravotnej indikácie sledujte úplný krvný obraz (pozri časť 4.8).

Druhé primárne malignity

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli druhé primárne malignity vrátane kožných a iných ako kožných karcinómov. Často sa hlásili kožné karcinómy. Sledujte u pacientov výskyt kožných karcinómov a odporučte im ochranu pred expozíciou slnečnému žiareniu (pozri časť 4.8).

Atriálna fibrilácia

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytla atriálna fibrilácia/flutter. U pacientov sledujte príznaky (napr. palpitácie, závrat, synkopa, bolesť v hrudníku, dyspnoe) atriálnej fibrilácie a atriálneho flutteru a podľa zdravotnej indikácie vykonajte EKG (pozri časti 4.5 a 4.2). U pacientov, u ktorých sa počas liečby liekom Calquence objaví atriálna fibrilácia, sa má vykonať dôkladné zhodnotenie rizika tromboembolického ochorenia. U pacientov s vysokým rizikom tromboembolického ochorenia sa má zvážiť striktné kontrolovaná liečba antikoagulanciami a alternatívne možnosti liečby voči lieku Calquence.

Syndróm nádorového rozpadu

Pri liečbe liekom Calquence sa zaznamenal syndróm nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). U pacientov, u ktorých sa predpokladá riziko TLS (napr. prítomnosť masívnej nádorovej záťaže na začiatku), sa má posúdiť možné riziko TLS a starostlivo sledovať podľa klinickej indikácie.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída sa zaznamenala u pacientov liečených Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom pri MCL. Sledujte u pacientov

pľúcne príznaky indikujúce ILD/pneumonitídu (napr. kašeľ, dyspnoe alebo hypoxiu) a liečte ILD/pneumonitídu podľa klinickej indikácie.

Iné lieky

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A spolu s liekom Calquence môže viesť k zvýšenej expozícii akalabrutinibu a následne k vyššiemu riziku toxicity. Naopak, súbežné podávanie s induktormi CYP3A môže viesť k zníženej expozícii akalabrutinibu a následne k riziku nedostatočnej účinnosti. Súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A sa treba vyhýbať. Ak sa tieto inhibítory budú používať krátkodobo (ako sú antiinfektíva po dobu siedmich dní), liečba liekom Calquence sa má prerušiť. Ak sa podáva súčasne stredne silný inhibítor CYP3A, u pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy toxicity (pozri časti 4.2 a 4.5). Súbežnému používaniu so silnými induktormi CYP3A4 sa treba vyhýbať z dôvodu rizika nedostatočnej účinnosti.

Calquence obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Akalabrutinib a jeho aktívny metabolit sú primárne metabolizované prostredníctvom enzýmu 3A4 cytochrómu P450 (CYP3A4) a obidve chemické látky sú substrátmi P-gp a proteínu podmieňujúceho rezistenciu voči karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Liečivá, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie akalabrutinibu

Inhibítory CYP3A/P-gp

Súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A/P-gp (200 mg itraconazolu jedenkrát denne počas 5 dní) zvýšilo u zdravých osôb (N = 17) C_{max} akalabrutinibu 3,9-násobne a AUC 5,0-násobne.

Súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A/P-gp sa treba vyhýbať. Ak sa silné inhibítory CYP3A/P-gp (napr. ketokonazol, konivaptán, klaritromycín, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) budú podávať krátkodobo, liečba liekom Calquence sa má prerušiť (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A (400 mg flukonazolu ako jednorazová dávka alebo 200 mg isavukonazolu v opakovanej dávke počas 5 dní) zvýšilo u zdravých osôb C_{max} a AUC akalabrutinibu 1,4-násobne až 2-násobne, zatiaľ čo C_{max} a AUC aktívneho metabolitu ACP-5862 sa znížilo 0,65-násobne až 0,88-násobne v porovnaní s podávaním samotného akalabrutinibu. Pri kombinovanom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov je potrebné starostlivo sledovať výskyt nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Liečivá, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie akalabrutinibu

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A (600 mg rifampicínu jedenkrát denne počas 9 dní) znížilo u zdravých osôb (N = 24) C_{max} akalabrutinibu o 68 % a AUC o 77 %.

Súbežnému používaniu so silnými induktormi aktivity CYP3A (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín) sa treba vyhýbať. Súbežnému používaniu s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), ktorý môže nepredvídateľne znížiť plazmatické koncentrácie akalabrutinibu, sa treba vyhýbať.

Lieky znižujúce žalúdočnú kyselinu

Rozpustnosť akalabrutinibu sa znižuje so zvyšujúcim sa pH. Súbežné podanie akalabrutinibu s antacidom (1 g uhličitanu vápenatého) znížilo u zdravých osôb AUC akalabrutinibu o 53 %. Súbežné podávanie s inhibítorom protónovej pumpy (40 mg omeprazolu počas 5 dní) znížilo AUC akalabrutinibu o 43 %.

Ak je potrebná liečba liečivom znižujúcim žalúdočnú kyselinu, zvážte použitie antacida (napr. uhličitan vápenatý) alebo antagonistu H₂-receptora (napr. ranitidín alebo famotidín). Pri použití s antacidami má byť interval medzi užitím liekov aspoň 2 hodiny (pozri časť 4.2). Pri antagonistoch H₂-receptora sa má Calquence užiť 2 hodiny pred užitím (alebo 10 hodín po užití) antagonistu H₂-receptora.

V dôsledku dlhotrvajúceho účinku inhibítorov protónovej pumpy oddelenie dávok inhibítorov protónovej pumpy nemusí zabrániť interakcii s liekom Calquence a preto súbežnému používaniu sa treba vyhýbať (pozri časť 4.2).

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť ovplyvnené liekom Calquence

Substráty CYP3A

Na základe údajov *in vitro* nie je možné vylúčiť, že akalabrutinib je inhibítorom CYP3A4 na črevnej úrovni a môže zvyšovať expozíciu substrátom CYP3A4 citlivým na črevný metabolizmus CYP3A. Pri súbežnom podávaní akalabrutinibu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozmedzím podávanými perorálne (napr. cyklosporín, ergotamín, pimozid) je potrebná opatrnosť.

Účinok akalabrutinibu na substráty CYP1A2

Štúdie *in vitro* naznačujú, že akalabrutinib indukuje CYP1A2. Súbežné podávanie akalabrutinibu so substrátmi CYP1A2 (napr. teofylín, kofeín) môže znížiť ich expozíciu.

Účinok akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu, ACP-5862, na transportné systémy liekov

Akalabrutinib môže zvýšiť expozíciu súbežne podávaným substrátom BCRP (napr. metotrexát) inhibíciou intestinálneho BCRP (pozri časť 5.2). Na minimalizáciu možnosti interakcie v gastrointestinálnom trakte sa perorálne podávané substráty BCRP s úzkym terapeutickým rozmedzím, ako je napríklad metotrexát, majú užívať aspoň 6 hodín pred alebo po akalabrutinibe.

ACP-5862 môže zvýšiť expozíciu súbežne podávaným substrátom MATE1 (napr. metformín) inhibíciou MATE1 (pozri časť 5.2). Pacientov súbežne užívajúcich lieky s distribúciou závislou od MATE1 (napr. metformín) je potrebné sledovať pre prejavy zmenenej znášanlivosti v dôsledku zvýšenej expozície súbežne podávanému lieku počas užívania lieku Calquence.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby sa počas užívania lieku Calquence vyhli gravidite.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití akalabrutinibu u gravidných žien. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže počas gravidity expozícia akalabrutinibu predstavovať riziko pre plod. U potkanov sa pozorovala dystokia (náročný alebo zdĺhavý pôrod) a podávanie gravidným králikom bolo spojené so zníženým fetálnym rastom (pozri časť 5.3).

Calquence sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu akalabrutinibom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa akalabrutinib vylučuje do ľudského mlieka. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku akalabrutinibu na dojča alebo tvorbu mlieka. Prítomnosť akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu sa preukázala v mlieku laktujúcich potkanov. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčiacim matkám sa počas liečby liekom Calquence a počas 2 dní po užití poslednej dávky odporúča nedojsť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinkov lieku Calquence na fertilitu u ľudí. V predklinickej štúdii na samcoch a samiciach potkana s akalabrutinibom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na parametre fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Calquence nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby akalabrutinibom sa však hlásila únava a závrat a pacientom, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, sa má odporučiť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, až kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U 1 478 pacientov liečených monoterapiou liekom Calquence boli najčastejšími (≥ 20 %) nežiaducimi liekovými reakciami akéhokoľvek stupňa infekcia, hnačka, bolesť hlavy, muskuloskeletálna bolesť, tvorba podliatin, kašeľ, artralgia, únava, nevoľnosť a vyrážka. Najčastejšie (≥ 5 %) hlásené nežiaduce liekové reakcie ≥ 3 . stupňa boli infekcia, leukopénia, neutropénia, anémia, druhá primárna malignita a trombocytopénia.

Calquence v kombinácii s obinutuzumabom

U 223 pacientov liečených kombinovanou liečbou s liekom Calquence boli najčastejšími (≥ 20 %) nežiaducimi liekovými reakciami akéhokoľvek stupňa infekcia, muskuloskeletálna bolesť, hnačka, bolesť hlavy, leukopénia, neutropénia, kašeľ, únava, artralgia, nevoľnosť, závrat a zápcha. Najčastejšie (≥ 5 %) hlásené nežiaduce liekové reakcie ≥ 3 . stupňa boli leukopénia, neutropénia, infekcia, trombocytopénia a anémia.

Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom

U 297 pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom boli najčastejšími (≥ 20 %) nežiaducimi liekovými reakciami akéhokoľvek stupňa neutropénia, nevoľnosť, vyrážka, hnačka, muskuloskeletálna bolesť, bolesť hlavy, únava, vracanie, zápcha, anémia a trombocytopénia. Najčastejšie (≥ 5 %) hlásené nežiaduce liekové reakcie ≥ 3 . stupňa boli neutropénia, vyrážka, trombocytopénia, anémia, pneumónia, druhé primárne malignity, hypertenzia a druhé primárne malignity s výnimkou melanómového kožného karcinómu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách u pacientov užívajúcich Calquence ako liečbu hematologických malignít boli identifikované nasledujúce nežiaduce liekové reakcie. Medián trvania monoterapie liekom Calquence hodnotený na základe sumárnych dát bol 38,2 mesiacov. Medián trvania liečby u pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom bol 28,6 mesiacov.

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané podľa frekvencie výskytu, pričom najčastejšie sa vyskytujúce reakcie sú uvedené ako prvé. Navyše, príslušné kategórie frekvencie výskytu sú pre každú nežiaducu liekovú reakciu definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie* u pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou akalabrutinibom (N = 1 478)

Trieda orgánových systémov MedDRA	MedDRA výraz	Všetky stupne (%)	$\geq 3.$ stupeň* (%)
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté (25,8)	1,2
	Pneumónia	Veľmi časté (15,8)	8,7
	Sinusitída	Veľmi časté (11,4)	0,4
	Infekcia močových ciest	Časté (9,9)	1,8
	Bronchitída	Časté (9,7)	0,6
	Herpetické vírusové infekcie [†]	Časté (9,1)	0,9
	Nazofaryngitída	Časté (8,3)	0
	Aspergilové infekcie [†]	Menej časté (0,7)	0,6
	Reaktivácia hepatitídy B	Menej časté (0,4)	0,3
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Druhá primárna malignita (SPM) [†]	Veľmi časté (17,6)	6,7
	Nemelanómová kožná malignita [†]	Časté (9,9)	1,4
	SPM s výnimkou nemelanómového kožného karcinómu [†]	Časté (9,7)	5,5
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia [†]	Veľmi časté (19,4)	17,5
	Anémia [†]	Veľmi časté (17,1)	9,5
	Trombocytopénia [†]	Veľmi časté (11,5)	6,2
	Lymfocytóza	Menej časté (0,5)	0,3
Poruchy metabolizmu a výživy	Syndróm nádorového rozpadu	Menej časté (0,5)	0,4
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté (36,5)	1,2
	Závrat	Veľmi časté (13,9)	0,1
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atriálna fibrilácia/flutter [†]	Časté (7,4)	2,3
Poruchy ciev	Tvorba podliatin [†]	Veľmi časté (30,9)	0
	Kontúzia	Veľmi časté (20,7)	0
	Petechie	Časté (8,9)	0
	Ekchymózy	Časté (5,7)	0
	Hemorágia/hematóm [†]	Veľmi časté (16,3)	3,2
	Gastrointestinálna hemorágia	Menej časté (0,9)	0,7
	Intrakraniálna hemorágia	Menej časté (0,1)	0,1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hypertenzia [†]	Veľmi časté (11,9)	4,9
	Epistaxa	Časté (8,0)	0,3
	Hnačka	Veľmi časté (36,7)	2,6
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Nevôľnosť	Veľmi časté (21,8)	0,8
	Zápcha	Veľmi časté (15,2)	0,1
	Abdominálna bolesť [†]	Veľmi časté (14,5)	1,2
	Vracanie	Veľmi časté (14,0)	0,7
	Vyrážka [†]	Veľmi časté (20,3)	0,9

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť [†]	Veľmi časté (31,9)	1,8
	Artralgia	Veľmi časté (24,0)	0,9
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté (23,6)	2,0
	Asténia	Časté (7,0)	0,9
Laboratórne a funkčné vyšetrenia[§] (nálezy na základe výsledkov vyšetrení)	Znížená hladina hemoglobínu [±]	Veľmi časté (47,4)	10,8
	Znížený absolútny počet neutrofilov [±]	Veľmi časté (43,9)	24,0
	Znížený počet trombocytov [±]	Veľmi časté (36,9)	9,5

^{*}Podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (NCI CTCAE) verzie 4.03.

[†]Zahŕňa viacnásobný výraz pre nežiaducu liekovú reakciu.

[±]Predstavuje incidenciu nálezov laboratórnych a funkčných vyšetrení, nie hlásených nežiaducich udalostí.

[§]Uvedené ako hodnoty stupňa CTCAE.

Tabuľka 5: Nežiaduce liekové reakcie* u pacientov s hematologickými malignitami liečených kombinovanou liečbou s akalabrutinibom (N = 520)

MedDRA TOS a MedDRA výraz	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)
Infekcie a nákazy				
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté (31,4)	1,8	Veľmi časté (18,2)	0,3
Sinusitída	Veľmi časté (15,2)	0,4	Časté (6,4)	0
Nazofaryngitída	Veľmi časté (13,5)	0,4	Časté (5,4)	0
Infekcia močových ciest	Veľmi časté (13)	0,9	Veľmi časté (11,1)	1,7
Pneumónia	Veľmi časté (10,8)	5,4	Veľmi časté (16,2)	8,8
Bronchitída	Časté (9,9)	0	Časté (6,4)	0,3
Herpetické vírusové infekcie [†]	Časté (6,7)	1,3	Veľmi časté (12,8)	1,0
Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	Menej časté (0,4)	0,4	Neznáme	0
Reaktivácia hepatitídy B	Menej časté (0,9)	0,1	Časté (1,3)	0,3
Aspergilové infekcie [†]	Neznáme	0	Menej časté (0,3)	0,3
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				
Druhá primárna malignita [†] (SPM)	Veľmi časté (13)	4,0	Veľmi časté (17,8)	7,4
Nemelanómová kožná malignita [†]	Časté (7,6)	0,4	Veľmi časté (11,1)	2,0
SPM s výnimkou nemelanómového kožného karcinómu [†]	Časté (6,3)	3,6	Časté (9,8)	5,4
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Neutropénia [†]	Veľmi časté (31,8)	30	Veľmi časté (54,9)	50,2
Trombocytopénia [†]	Veľmi časté (13,9)	9	Veľmi časté (22,9)	9,8
Anémia [†]	Veľmi časté (11,7)	5,8	Veľmi časté (24,2)	9,4
Lymfocytóza	Menej časté (0,4)	0,4	Menej časté (0,7)	0
Poruchy metabolizmu a výživy				
Syndróm nádorového rozpadu	Časté (1,8)	1,3	Časté (1,3)	1,3
Poruchy nervového systému				

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA TOS a MedDRA výraz	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)
Bolesť hlavy	Veľmi časté (43)	0,9	Veľmi časté (30,3)	1,3
Závrat	Veľmi časté (23,8)	0	Veľmi časté (14,5)	0,7
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
Atriálna fibrilácia/flutter†	Časté (3,1)	0,9	Časté (6,7)	4,0
Poruchy ciev				
Tvorba podliatin†	Veľmi časté (38,6)	0	Veľmi časté (14,1)	0,3
Kontúzia	Veľmi časté (27,4)	0	Veľmi časté (11,1)	0
Petechie	Veľmi časté (11,2)	0	Časté (2,0)	0
Ekchymózy	Časté (3,1)	0	Časté (3,0)	0,3
Hemorágia/hematóm†	Veľmi časté (17,5)	1,3	Veľmi časté (15,5)	1,0
Gastrointestinálna hemorágia	Časté (3,6)	0,9	Menej časté (0,3)	0
Intrakraniálna hemorágia	Menej časté (0,9)	0	Neznáme	0
Hypertenzia†	Veľmi časté (13,5)	3,6	Veľmi časté (12,5)	5,7
Epistaxa	Časté (8,5)	0	Časté (2,7)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Pneumonitída‡	-	-	Časté (2,4)	0,3
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Hnačka	Veľmi časté (43,9)	4,5	Veľmi časté (37,4)	3,0
Nevoľnosť	Veľmi časté (26,9)	0	Veľmi časté (42,8)	1,3
Zápcha	Veľmi časté (20,2)	0	Veľmi časté (24,6)	1,0
Vracanie	Veľmi časté (19,3)	0,9	Veľmi časté (25,6)	0,7
Abdominálna bolesť†	Veľmi časté (14,8)	1,3	Veľmi časté (12,1)	2,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Vyrážka†	Veľmi časté (30,9)	1,8	Veľmi časté (39,1)	9,8
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Muskuloskeletálna bolesť†	Veľmi časté (44,8)	2,2	Veľmi časté (34,3)	3,7
Artralgia	Veľmi časté (26,9)	1,3	Veľmi časté (17,5)	0,7
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Únava	Veľmi časté (30,5)	1,8	Veľmi časté (29,3)	2,7
Asténia	Časté (7,6)	0,4	Veľmi časté (10,4)	1,0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia[¶] (nálezy na základe výsledkov vyšetrení)				
Znížený absolútny počet neutrofilov [§]	Veľmi časté (57,4)	35	Veľmi časté (76,8)	56,6
Znížený počet trombocytov [§]	Veľmi časté (46,2)	10,8	Veľmi časté (69,4)	17,8
Znížená hladina hemoglobínu [§]	Veľmi časté (43,9)	9	Veľmi časté (79,5)	10,8
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy‡	-	-	Časté (9,1)	4,4
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy‡	-	-	Časté (8,1)	3,0

*Podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (NCI CTCAE) verzie 4.03.

†Zahŕňa viacnásobný výraz pre nežiaducu liekovú reakciu.

‡Zaznamenala sa jedna udalosť so smrteľným následkom.

§Predstavuje incidenciu náleзов laboratórnych a funkčných vyšetrení, nie hlásených nežiaducich udalostí.

¶Uvedené ako hodnoty stupňa CTCAE.

‡Nežiaduca reakcia len pre skupinu Calquence + BR v štúdiu ECHO.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ukončenie liečby a zníženie dávky v dôsledku nežiaducich reakcií

Spomedzi 1 478 pacientov liečených monoterapiou liekom Calquence sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií hlásilo u 14,6 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu, trombocytopéniu a hnačku. Zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa hlásili u 5,9 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B, sepsu a hnačku.

Spomedzi 223 pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s obinutuzumabom sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií hlásilo u 10,8 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu, trombocytopéniu a hnačku. Zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa hlásili u 6,7 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali neutropéniu, hnačku a vracanie.

Spomedzi 297 pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií hlásilo u 42,8 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali COVID-19, pneumóniu COVID-19, neutropéniu a pneumóniu. Zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa hlásili u 10,1 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali neutropéniu a nevoľnosť.

Staršie osoby

Spomedzi 1 478 pacientov v klinických štúdiách s monoterapiou liekom Calquence bolo 42 % vo veku viac ako 65 rokov a menej ako 75 rokov a 20,6 % bolo vo veku viac ako 75 rokov. Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

Spomedzi 223 pacientov v klinických štúdiách s liekom Calquence v kombinácii s obinutuzumabom bolo 47 % vo veku viac ako 65 rokov a menej ako 75 rokov a 26 % bolo vo veku viac ako 75 rokov. Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania akalabrutinibom a doposiaľ neboli stanovené príznaky predávkovania. V prípade predávkovania je potrebné pacientov pozorne sledovať pre prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a je potrebné podať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy. ATC kód: L01EL02.

Mechanizmus účinku

Akalabrutinib je selektívny inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). BTK je signálna molekula dráh receptora antigénu B-buniek (B-cell antigen receptor, BCR) a cytokínového receptora. V B-bunkách

má signalizácia BTK za následok prežívanie a proliferáciu B-buniek a je potrebná pre bunkovú adhéziu, migráciu a chemotaxiu.

Akalabrutinib a jeho aktívny metabolit, ACP-5862, tvoria kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom v aktívnom mieste BTK, čo vedie k ireverzibilnej inaktivácii BTK s minimálnymi necieľovými interakciami.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s malignitami B-buniek, ktorí dostávali 100 mg akalabrutinibu dvakrát denne, sa medián obsadenosti BTK v periférnej krvi v rovnovážnom stave v hodnote ≥ 95 % zachoval počas 12 hodín, čo viedlo k inaktivácii BTK počas odporúčaného dávkovacieho intervalu.

Elektrofyziológia srdca

Účinok akalabrutinibu na QTc interval sa hodnotil u 46 zdravých osôb mužského a ženského pohlavia v randomizovanej, dvojito zaslepenej, detailnej QT štúdii s placebom a pozitívnymi kontrolnými osobami. Pri supratераpeutickej dávke, 4-násobku maximálnej odporúčanej dávky, Calquence v žiadnom klinicky významnom rozsahu nepredlžoval QT/QTc interval (napr. nie viac ako o 10 ms alebo o 10 ms) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.3).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s CLL neliečenou v minulosti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence pri CLL, ktorá nebola v minulosti liečená, sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (ELEVATE-TN) zahŕňajúcej 535 pacientov. Pacienti dostávali Calquence plus obinutuzumab, monoterapiu liekom Calquence alebo obinutuzumab plus chlorambucil. V štúdii ELEVATE-TN boli zahrnutí pacienti vo veku 65 rokov alebo starší alebo pacienti vo veku 18 až 65 rokov so súbežne existujúcimi zdravotnými stavmi, pričom 27,9 % pacientov malo CrCl < 60 ml/min. Spomedzi pacientov vo veku < 65 rokov malo 16,1 % medián skóre CIRS-G v hodnote 8. V štúdii mali pacienti povolené užívať antitrombotiká. Vylúčení boli pacienti, u ktorých sa vyžadovala antikoagulácia pomocou warfarínu alebo ekvivalentného antagonistu vitamínu K.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do 3 skupín na podávanie buď:

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence + G): Calquence 100 mg sa podával dvakrát denne so začiatkom v 1. deň 1. cyklu až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Obinutuzumab sa podával od 2. cyklu (maximálne počas 6 liečebných cyklov) a to 1. deň 100 mg, 2. deň 900 mg, 8. deň 1 000 mg, 15. deň 1 000 mg a následne počas 3.-7. cyklu sa podával vždy 1. deň cyklu v dávke 1 000 mg. Každý cyklus trval 28 dní.
- Monoterapiu liekom Calquence: Calquence 100 mg sa podával dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

- Obinutuzumab plus chlorambucil (GClb): Obinutuzumab a chlorambucil sa podávali počas maximálne 6 liečebných cyklov. Obinutuzumab 1 000 mg sa podával od prvého cyklu a to 1. deň 100 mg, 2. deň 900 mg, 8. deň 1 000 mg, 15. deň 1 000 mg a následne počas 2.-6. cyklu sa podával vždy 1. deň cyklu v dávke 1 000 mg. Chlorambucil 0,5 mg/kg sa podával v 1. a 15. deň 1.-6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní.

Pacienti boli stratifikovaní podľa stavu mutácie delécie 17p (prítomná delécia vs. bez delécie), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1 oproti 2) a geografickej oblasti (Severná Amerika a Západná Európa oproti inej oblasti). Po potvrdení progresie ochorenia prešlo 45 pacientov randomizovaných v skupine GClb do skupiny s monoterapiou liekom Calquence. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia populácie štúdie sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Východiskové patientske charakteristiky (štúdia ELEVATE-TN) u pacientov s CLL neliečenou v minulosti

Charakteristika	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Monoterapia Calquence N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Vek, roky; medián (rozsah)	70 (41 – 88)	70 (44 – 87)	71 (46 – 91)
Mužské pohlavie; %	62	62	59,9
Biela rasa; %	91,6	95	93,2
Výkonnostný stav podľa ECOG 0 – 1; %	94,4	92,2	94,4
Medián času od diagnózy (mesiace)	30,5	24,4	30,7
Masívne ochorenie s uzlinami o veľkosti ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetika/FISH kategória; %			
Delécia 17p	9,5	8,9	9
Delécia 11q	17,3	17,3	18,6
Mutácia TP53	11,7	10,6	11,9
Nezmutovaný IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplexný karyotyp (≥ 3 abnormality)	16,2	17,3	18,1
Rai štádium; %			
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

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) v skupine s Calquence plus obinutuzumab (Calquence + G) oproti skupine s obinutuzumabom plus chlorambucil (GClb) na základe nezávislej hodnotiacej komisie (Independent Review Committee, IRC) podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre chronickú lymfocytovú leukémiu (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL) z roku 2008 so zapracovaním vysvetlenia lymfocytózy súvisiacej s liečbou (Cheson 2012). S mediánom sledovania 28,3 mesiacov PFS podľa IRC dokázalo 90% štatisticky významné zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia z dôvodu CLL neliečenej v minulosti u pacientov v skupine s liekom Calquence + G v porovnaní so skupinou s GClb. Výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky týkajúce sa účinnosti podľa hodnotenia IRC (štúdia ELEVATE-TN) u pacientov s CLL

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Monoterapia Calquence N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Prežívanie bez progresie*			
Počet udalostí (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Úmrtia (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medián (95 % IS), mesiace	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95 % IS)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001	-
24-mesačný odhad, % (95 % IS)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Celkové prežívanie^a			
Úmrtia (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Miera najlepšej celkovej odpovede* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % IS)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Hodnota 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)

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa; CR = úplná odpoveď; CRi = úplná odpoveď s neúplnou úpravou krvného obrazu; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď.

*Podľa hodnotenia IRC.

[†]Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^aMedián OS sa v oboch skupinách nedosiahol.

Výsledky PFS pre Calquence s obinutuzumabom alebo bez neho boli konzistentné naprieč podskupinami, vrátane vysokorizikových charakteristík. Vo vysokorizikovej populácii s CLL (delécia 17p, delécia 11q, mutácia TP53 alebo nezmutovaný IGHV) bol HR pre PFS pri Calquence s obinutuzumabom alebo bez neho 0,08 [95 % IS (0,04; 0,15)] oproti obinutuzumabu plus chlorambucil 0,13 [95 % IS (0,08; 0,21)].

Tabuľka 8: Podskupinová analýza PFS (štúdia ELEVATE-TN)

	Monoterapia Calquence			Calquence + G		
	N	Pomer rizika	95 % IS	N	Pomer rizika	95 % IS
Všetky osoby	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Delécia 17p						
Áno	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutácia TP53						
Áno	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Delécia 17p alebo/a mutácia TP53						
Áno	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nie	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)

	Monoterapia Calquence			Calquence + G		
	N	Pomer rizika	95 % IS	N	Pomer rizika	95 % IS
Mutácia IGHV						
Zmutovaný	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nezmutovaný	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Delécia 11q						
Áno	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nie	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Komplexný karyotyp						
Áno	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nie	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Na základe dlhodobých údajov bol medián sledovania 58,2 mesiacov v skupine Calquence+G, 58,1 mesiacov v skupine s Calquence a 58,2 mesiacov v skupine GClb. Medián PFS sa podľa hodnotenia skúšajúceho pre Calquence+G a monoterapiu s Calquence nedosiahol; a v skupine s GClb bol 27,8 mesiacov. V čase posledného dátumu ukončenia zberu údajov, celkovo 72 pacientov (40,7 %) pôvodne randomizovaných do skupiny s GClb prešlo na monoterapiu s Calquence. Medián celkového prežívania sa nedosiahol v žiadnej skupine s celkovým počtom 76 úmrtí: 18 (10,1 %) v skupine Calquence+G, 30 (16,8 %) v skupine s monoterapiou s Calquence a 28 (15,8 %) v skupine s GClb.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho (ELEVATE-TN) u pacientov s CLL

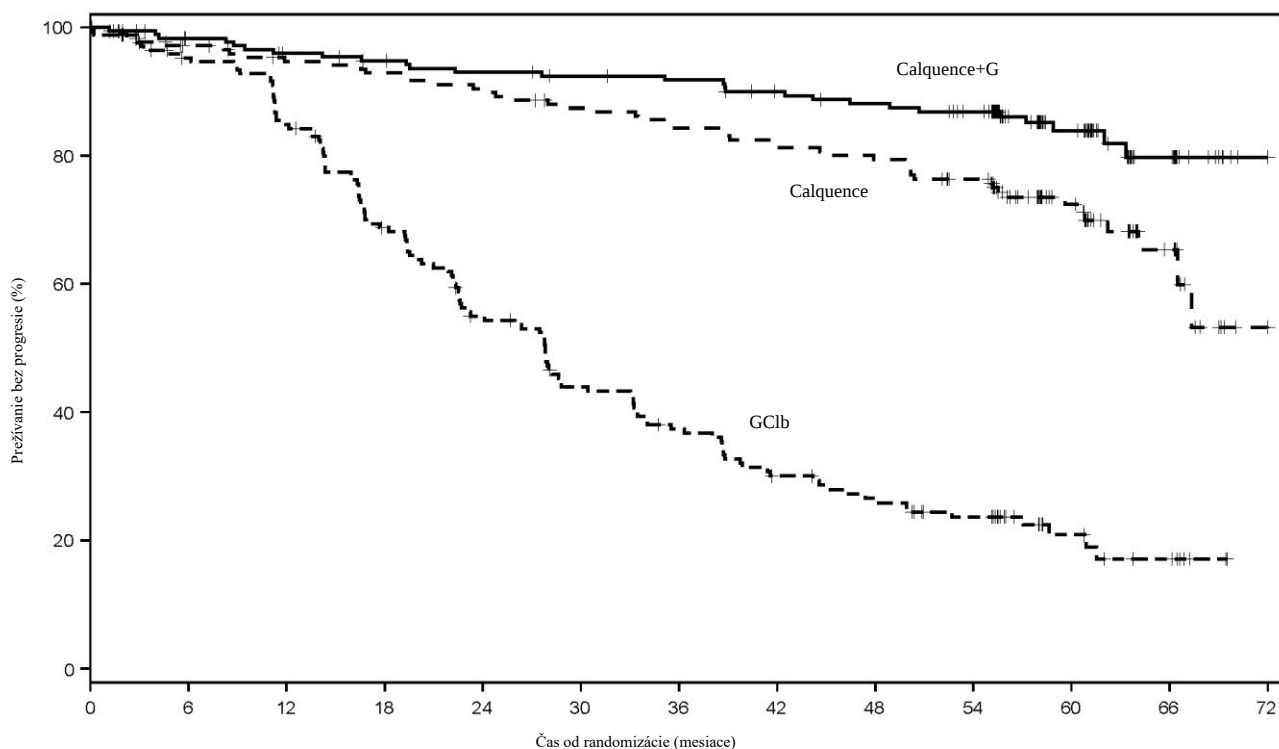
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Monoterapia s Calquence N=179	Obinutuzumab plus chlorambucil N=177
Prežívanie bez progresie			
Počet udalostí (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Úmrtia (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medián (95 % IS), mesiace*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95 % IS)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Celkové prežívanie			
Úmrtia (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa

*95 % interval spoľahlivosti na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.

† Odhad na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík pre pomer rizika (95 % IS) stratifikovaného podľa stavu mutácie delécie 17p (prítomná delécia vs. bez delécie).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia skúšajúceho (ELEVATE-TN) u pacientov s CLL (populácia podľa liečebného zámeru [ITT])



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

Pacienti s CLL, ktorí v minulosti dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence pri rekurentnej alebo refraktérnej CLL sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (ASCEND) zahŕňajúcej 310 pacientov, ktorí v minulosti dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu nezahŕňajúcu inhibítory BCL-2 alebo inhibítory receptora B-buniek. Pacienti dostávali monoterapiu liekom Calquence alebo liečbu podľa výberu skúšajúceho zahŕňajúcu buď idelalisib plus rituximab alebo bendamustín plus rituximab. Pacienti mali v štúdii povolené užívanie antitrombotík. Vylúčení boli pacienti, u ktorých sa vyžadovala antikoagulácia pomocou warfarínu alebo ekvivalentného antagonistu vitamínu K.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď:

- Calquence 100 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, alebo
- liečby podľa výberu skúšajúceho:
 - idelalisib 150 mg dvakrát denne v kombinácii s rituximabom i.v. 375 mg/m² v 1. deň prvého cyklu, po ktorom nasleduje 500 mg/m² i.v. každé 2 týždne (4 dávky), potom každé 4 týždne (3 dávky), t.j. celkovo 8 infúzií.
 - bendamustín 70 mg/m² (1. a 2. deň každého 28-dňového cyklu) v kombinácii s rituximabom (375 mg/m²/500 mg/m²) v 1. deň každého 28-dňového cyklu počas až 6 cyklov.

Pacienti boli stratifikovaní podľa stavu mutácie delécie 17p (prítomná delécia vs. bez delécie), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1 oproti 2) a počtu predchádzajúcich terapií (1 až 3 oproti ≥ 4). Po potvrdení progresie ochorenia prešlo 35 pacientov randomizovaných v skupine s liečbou podľa výberu skúšajúceho (buď idelalisib plus rituximab alebo bendamustín plus rituximab) do skupiny s liekom Calquence. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia populácie štúdie sú zhrnuté v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Východiskové patientske charakteristiky (štúdia ASCEND) u pacientov s CLL

Charakteristika	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Vek, roky; medián (rozsah)	68 (32 – 89)	67 (34 – 90)
Mužské pohlavie; %	69,7	64,5
Biela rasa; %	93,5	91,0
Výkonnostný stav podľa ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medián času od diagnózy (mesiace)	85,3	79,0
Masívne ochorenie s uzlinami o veľkosti ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Medián počtu predchádzajúcich terapií pre CLL (rozsah)	1 (1 – 8)	2 (1 – 10)
Počet predchádzajúcich terapií pre CLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetika/FISH kategória; %		
Delécia 17p	18,1	13,5
Delécia 11q	25,2	28,4
Mutácia TP53	25,2	21,9
Nezmutovaný IGHV	76,1	80,6
Komplexný karyotyp (≥ 3 abnormality)	32,3	29,7
Rai štádium; %		
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

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS na základe hodnotenia IRC podľa kritérií IWCLL z roku 2008 so zapracovaním vysvetlenia lymfocytózy súvisiacej s liečbou (Cheson 2012).

S mediánom sledovania 16,1 mesiacov PFS dokázalo 69% štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie ochorenia u pacientov v skupine s liekom Calquence. Výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. Kaplanova-Meierova krivka PFS je zobrazená na obrázku 2.

Tabuľka 11: Výsledky týkajúce sa účinnosti podľa hodnotenia IRC (štúdia ASCEND) u pacientov s CLL

	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Prežívanie bez progresie*		
Počet udalostí (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Úmrtia (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medián (95 % IS), mesiace	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95 % IS)	0,31 (0,20; 0,49)	

Hodnota p	< 0,0001	
15-mesačný odhad, % (95 % IS)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Celkové prežívanie^a		
Úmrtia (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Miera najlepšej celkovej odpovede* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % IS)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Hodnota p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Dĺžka trvania odpovede (duration of response, DoR)		
Medián (95 % IS), mesiace	NR	13,6 (11,9; NR)

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa; CR = úplná odpoveď; CRi = úplná odpoveď s neúplnou úpravou krvného obrazu; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; PD = progresia ochorenia.

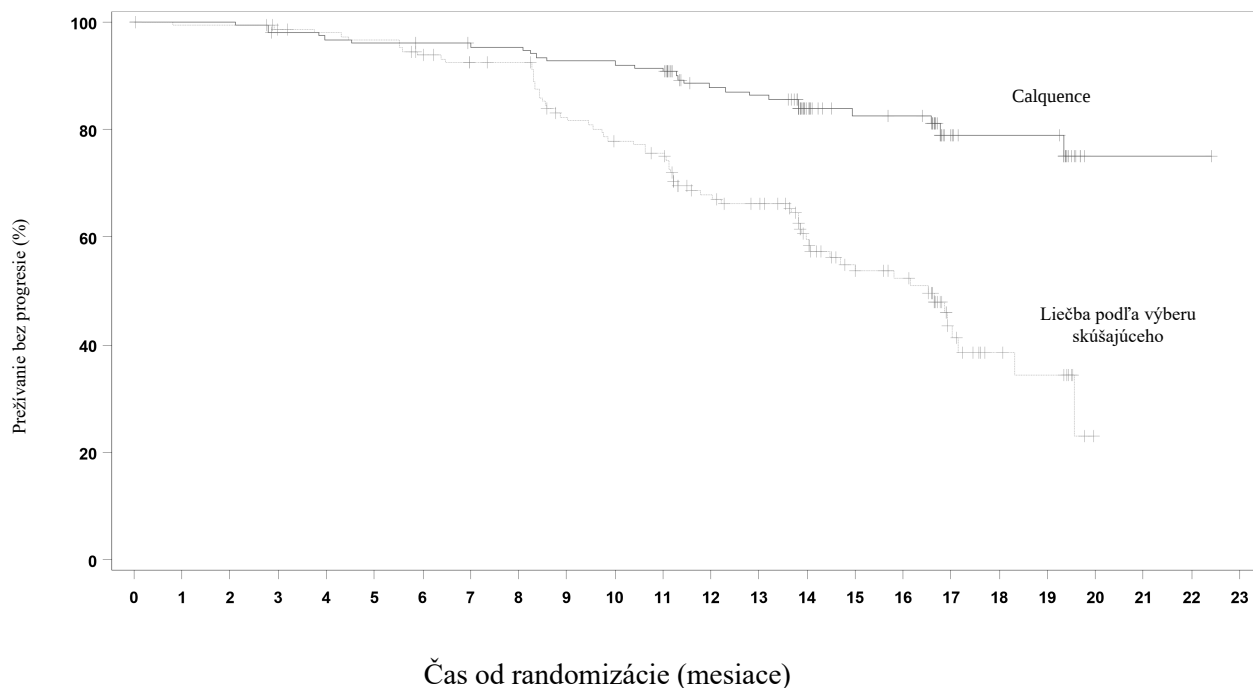
*Podľa hodnotenia IRC.

^aMedián OS sa v oboch skupinách nedosiahol. P < 0,6089 pre OS.

**CRi a nPR majú hodnotu 0.

[†]Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia IRC (ASCEND) u pacientov s CLL (populácia podľa liečebného zámeru [ITT])



Počet pacientov v riziku																								
Mesiace	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Liečba podľa výberu skúšajúceho	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Výsledky PFS pre Calquence boli konzistentné naprieč podskupinami, vrátane vysokorizikových charakteristík. Vo vysokorizikovej populácii s CLL (delécia 17p, delécia 11q, mutácia TP53 alebo nezmutovaný IGHV) bol HR pre PFS 0,25 [95 % IS (0,16; 0,38)].

Tabuľka 12: Podskupinová analýza PFS podľa hodnotenia IRC (štúdia ASCEND)

	Monoterapia Calquence		
	N	Pomer rizika	95 % IS
Všetky osoby	155	0,30	(0,19; 0,48)
Delécia 17p			
Áno	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nie	127	0,33	(0,21; 0,54)
Mutácia TP53			
Áno	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nie	113	0,33	(0,20; 0,57)
Delécia 17p alebo mutácia TP53			
Áno	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nie	108	0,36	(0,21; 0,61)
Mutácia IGHV			
Zmutovaný	33	0,32	(0,11; 0,94)
Nezmutovaný	118	0,32	(0,19; 0,52)
Delécia 11q			
Áno	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nie	116	0,31	(0,19; 0,53)
Komplexný karyotyp			
Áno	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nie	97	0,23	(0,12; 0,44)

Vo finálnej analýze, s mediánom sledovania 46,5 mesiacov pre Calquence a 45,3 mesiacov pre IR/BR, sa pozorovalo 72 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia podľa hodnotenia skúšajúceho u pacientov v skupine s liekom Calquence. Medián PFS podľa hodnotenia skúšajúceho sa v skupine s liekom Calquence nedosiahol a v skupine s IR/BR bol 16,8 mesiacov. Výsledky týkajúce sa účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho sú uvedené v tabuľke 13. Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia skúšajúceho je zobrazená na obrázku 3.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti vo finálnej analýze podľa hodnotenia skúšajúceho (štúdia ASCEND) u pacientov s CLL

	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Prežívanie bez progresie*		
Počet udalostí (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Úmrtia (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medián (95 % IS), mesiace	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95 % IS)	0,28 (0,20; 0,38)	
Celkové prežívanie ^a		
Úmrtia (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0.69 (0,46; 1,04)	-

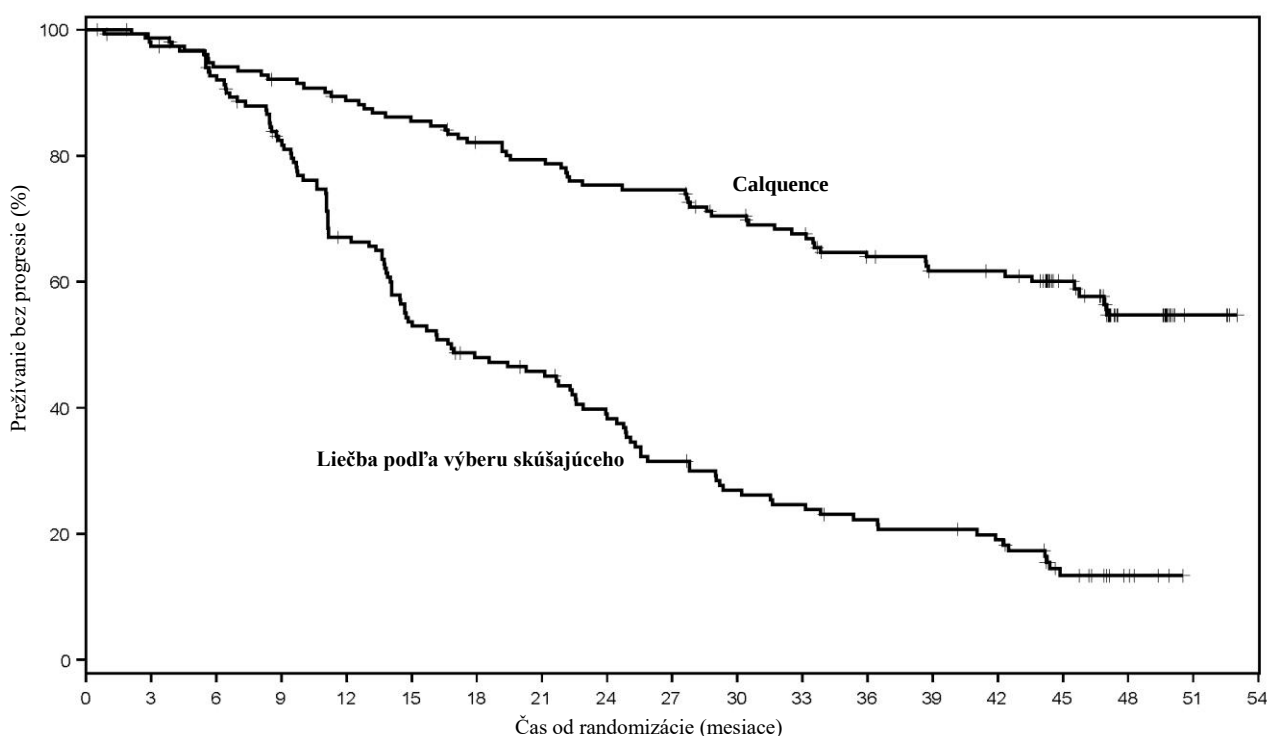
IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa; PD = progresia ochorenia.

*Podľa hodnotenia skúšajúceho.

^aMedián OS sa v oboch skupinách nedosiahol P = 0,0783 pre OS.

[†]Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia skúšajúceho vo finálnej analýze (ASCEND) u pacientov s CLL



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

Vo finálnej analýze boli výsledky PFS podľa hodnotenia skúšajúceho pre Calquence konzistentné naprieč podskupinami, vrátane vysokorizikových charakteristík a boli konzistentné s primárnou analýzou.

Pacienti s MCL neliečeným v minulosti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence u pacientov s MCL, ktorý nebol v minulosti liečený, sa hodnotili v štúdiu ECHO, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej, multicentrickej štúdiu fázy 3. Štúdia ECHO zahŕňala 598 pacientov vo veku 65 rokov a starších s potvrdeným MCL, ktorý nebol v minulosti liečený.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do 2 skupín:

- skupina s Calquence plus bendamustín a rituximab (Calquence + BR) Calquence 100 mg dvakrát denne sa kontinuálne podával od 1. dňa 1. cyklu. Bendamustín 90 mg/m² sa podával intravenózne počas 30 minút 1. a 2. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov; a rituximab 375 mg/m² sa podával intravenózne 1. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov. Calquence + BR sa podávali počas maximálne 6 liečebných cyklov (indukčná liečba).
- skupina s placebom plus bendamustín a rituximab (placebo + BR) placebo sa podávalo dvakrát denne kontinuálne od 1. dňa 1. cyklu. Bendamustín 90 mg/m² sa podával intravenózne počas 30 minút 1. a 2. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov; a rituximab 375 mg/m² sa podával intravenózne 1. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov. Placebo + BR sa podávali počas maximálne 6 liečebných cyklov (indukčná liečba).

Calquence alebo placebo sa podávali kontinuálne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Po indukčnej liečbe dostávali pacienti, ktorí dosahovali odpoveď (PR alebo CR), udržiavaciu dávku rituximabu 375 mg/m² v 1. deň každého druhého cyklu, maximálne 12 dodatočných dávok, až do 30. cyklu. Pacienti pôvodne randomizovaní do skupiny placebo + BR, u ktorých bola potvrdená PD, dostávali následne ako cross-over monoterapiu liekom Calquence v dávke 100 mg dvakrát denne až do ich druhej progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Randomizácia pacientov bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Severná Amerika oproti Západnej Európe oproti inej oblasti) a zjednodušeného skóre MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0-3 oproti 4-5 oproti 6-11).

Medián veku bol 71 rokov (65-86), 70,7 % boli muži, 78,3 % bielej rasy, 93,1 % malo výkonnostný stav ECOG 0-1. Zjednodušené skóre MIPI bolo nízke (0-3) u 33,1 %, stredné (4-5) u 42,8 % a vysoké (6-11) u 24,1 % pacientov. Celkovo 37,7 % pacientov malo veľkosť nádoru ≥ 5 cm a 86 % malo ochorenie podľa Ann Arbor klasifikácie štádium IV. Agresívne varianty MCL, ako sú blastoidné a pleomorfné formy, sa pozorovali u 7,7 % a 5,5 % pacientov, v uvedenom poradí. Celkovo 47,8 % pacientov malo skóre Ki-67 ≥ 30 %. Základné charakteristiky boli podobné pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) podľa Luganskej klasifikácie pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL) (2014) u osôb s predtým neliečeným MCL. Okrem toho bola komisiou IRC hodnotená aj celková miera odpovede (overall response rate, ORR).

PFS hodnotené IRC sa hodnotilo pri mediáne sledovania 49,8 mesiacov.

Po ďalších 6 mesiacoch sledovania od primárnej analýzy PFS a pri mediáne sledovania 63,0 mesiacov sa medián celkového prežívania nedosiahol ani v jednej sledovanej skupine. Celkovo bolo 218 úmrtí: 105 (35,1 %) v skupine Calquence + BR a 113 (37,8 %) v skupine placebo + BR. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 14. Kaplanove-Meierove krivky pre PFS sú uvedené na obrázku 4.

Tabuľka 14. Výsledky účinnosti v štúdiu ECHO u pacientov s MCL, ktorý nebol v minulosti liečený

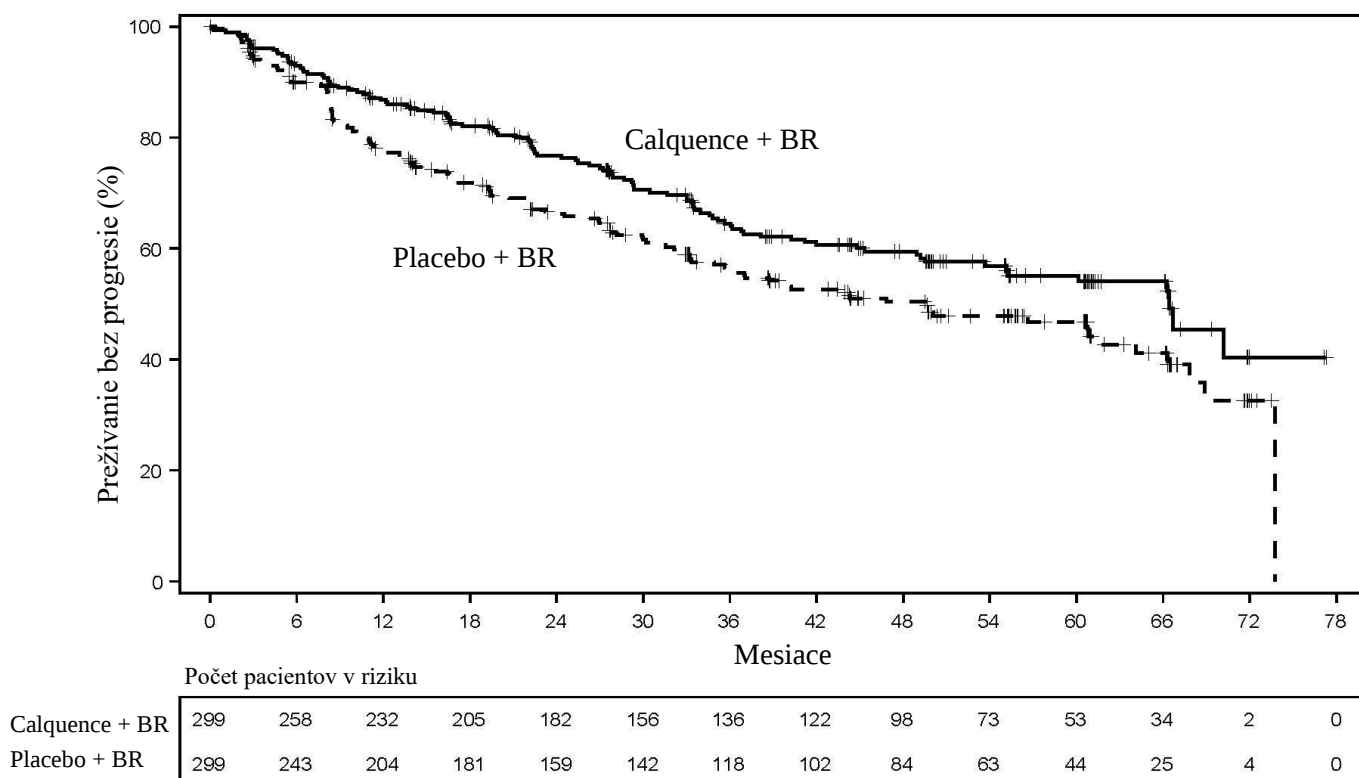
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS podľa hodnotenia IRC		
Medián (95 % IS)	66,4 (55,1; NE)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95 % IS) (stratifikovaný)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p-hodnota‡	0,0160	
ORR podľa hodnotenia IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % IS	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-hodnota	0,2196	-

HR = pomer rizika; CR = úplná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď, NE = nehodnotiteľné.

*Stratifikované podľa stratifikačných faktorov randomizácie: geografické oblasti (Severná Amerika, Západná Európa, Iné) a zjednodušené skóre MIPI (nízke riziko [0 až 3], stredné riziko [4 až 5], vysoké riziko [6 až 11]) zhromaždené prostredníctvom IXRS. Odhadované na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík pre pomer rizika (95 % IS).

[‡] Odhadované na základe stratifikovaného log-rank testu pre p-hodnotu.

Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia IRC u pacientov s MCL, ktorý nebol v minulosti liečený (ECHO)



Pacienti s MCL, ktorí v minulosti dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence pri MCL sa hodnotili v otvorenej, multicentrickej, jednoramennej štúdii fázy 2 (ACE-LY-004) zahŕňajúcej 124 predtým liečených pacientov. Všetci pacienti dostávali Calquence 100 mg perorálne dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Štúdia nezahŕňala pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítormi BTK alebo BCL-2. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) hodnotená skúšajúcim podľa Luganskej klasifikácie pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL). Dĺžka trvania odpovede (DoR) bola jedným z ďalších hodnotených parametrov. Výsledky účinnosti vo finálnej analýze (54 mesiacov) sú uvedené v tabuľke 13.

Vo finálnej analýze bol medián veku 68 rokov (rozmedzie 42 až 90), 79,8 % boli muži a 74,2 % bielej rasy. Na začiatku sledovania malo 92,8 % pacientov výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián času od stanovenia diagnózy bol 46,3 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozmedzie 1 až 5), vrátane 17,7 % pacientov s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek. Najčastejšími predchádzajúcimi režimami boli CHOP (51,6 %) a ARA-C (33,9 %). Na začiatku malo 37,1 % pacientov aspoň jeden nádor s najdlhším priemerom ≥ 5 cm, 72,6 % malo extranodálne postihnutie, vrátane 50,8 % s postihnutím kostnej drene. Skóre podľa zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu MCL MIPI (zahŕňajúce vek, ECOG skóre a východiskovú hladinu laktátdehydrogenázy a počet bielych krviniek) bolo stredné u 43,5 % pacientov a vysoké u 16,9 % pacientov.

Tabuľka 15: ORR a DOR (ACE-LY-004) vo finálnej analýze po 54 mesiacoch sledovania u pacientov s MCL

	Hodnotenie skúšajúceho po 54 mesiacoch N=124 n (%) (95 % IS*)
Celková miera odpovede (ORR)	
Celková miera odpovede	101 (81,5 %) (73,5; 87,9)
Úplná odpoveď	59 (47,6 %) (38,5; 56,7)
Čiastočná odpoveď	42 (33,9 %) (25,6; 42,9)
Nehodnotiteľné†	3 (2,4 %) (0,5; 6,9)
Dĺžka trvania odpovede (DoR)	
Medián (mesiace)	28,6 (17,5; 39,1)
IS= interval spoľahlivosti *95 % presný binomický interval spoľahlivosti †Zahŕňa jedincov bez akéhokoľvek adekvátneho hodnotenia ochorenia po vstupnom vyšetrení	

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Calquence vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe novotvarov zreých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu, ACP-5862, sa skúmala u zdravých jedincov a u pacientov s malignitami B-buniek. Akalabrutinib vykazuje dávkovo úmernú FK a akalabrutinib aj ACP-5862 vykazujú takmer lineárnu FK v rozsahu dávok 75 až 250 mg. Populačné FK modelovanie naznačuje, že FK akalabrutinibu a ACP-5862 je rovnaká u pacientov s rozdielnymi malignitami B-buniek. Pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne u pacientov s malignitami B-buniek (vrátane CLL) bol geometrický priemer dennej plochy pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave ($AUC_{24 \text{ hod}}$) akalabrutinibu 1 679 ng•h/ml a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) akalabrutinibu 438 ng/ml, a pre ACP-5862 to boli hodnoty 4 166 ng•h/ml a 446 ng/ml, v uvedenom poradí.

Absorpcia

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií (T_{max}) bol 0,5-1,5 hodiny pre akalabrutinib a 1,0 hodina pre ACP-5862. Absolútna biologická dostupnosť lieku Calquence bola 25 %.

Účinok jedla na akalabrutinib

U zdravých osôb neovplyvnilo podanie jednorazovej 75 mg dávky akalabrutinibu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov (približne 918 kalórií, 59 gramov sacharidov, 59 gramov tukov a 39 gramov proteínov) priemernú AUC v porovnaní s dávkovaním za podmienok nalačno. Výsledná C_{max} sa znížila o 69 % a T_{max} bol oneskorený o 1 – 2 hodiny.

Distribúcia

Rozsah reverzibilnej väzby na proteíny ľudskej plazmy bol pre akalabrutinib 99,4 % a pre ACP-5862 bol 98,8 %. Priemerný distribučný pomer krv-plazma *in vitro* bol pre akalabrutinib 0,8 a pre

ACP-5862 bol 0,7. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) bol pre akalabrutinib približne 34 l.

Biotransformácia/metabolizmus

Akalabrutinib sa *in vitro* metabolizuje prevažne prostredníctvom enzýmov CYP3A a v menšej miere prostredníctvom konjugácie s glutatiónom a amidovou hydrolýzou. ACP-5862 bol identifikovaný ako hlavný metabolit v plazme, ktorý sa ďalej metabolizuje predovšetkým oxidáciou sprostredkovanou CYP3A, s geometrickým priemerom expozície (AUC), ktorý bol približne 2- až 3-násobne vyšší ako expozícia akalabrutinibu. ACP-5862 je pri inhibícii BTK približne o 50 % menej účinný ako akalabrutinib.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že akalabrutinib pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ani UGT2B7 a je nepravdepodobné, že by ovplyvňoval klírens substrátov týchto CYP.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že ACP-5862 pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ani UGT2B7 a je nepravdepodobné, že by ovplyvňoval klírens substrátov týchto CYP.

Interakcie s transportnými proteínmi

Štúdie *in vitro* naznačujú, že akalabrutinib a ACP-5862 sú substrátmi P-gp a BCRP. Avšak je nepravdepodobné, že by ich súbežné podávanie s inhibítormi BCRP malo za následok klinicky významné liekové interakcie. Súbežné podanie s inhibítorom OATP1B1/1B3 (600 mg rifampicínu, jednorazová dávka) viedlo k zvýšeniu C_{max} akalabrutinibu 1,2-násobne a AUC 1,4-násobne ($N = 24$, zdravé osoby), čo nie je klinicky významné.

Akalabrutinib a ACP-5862 pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibujú P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a MATE2-K. Akalabrutinib môže pri klinicky relevantných koncentráciách inhibovať intestinálny BCRP, zatiaľ čo ACP-5862 môže inhibovať MATE1 (pozri časť 4.5). Akalabrutinib pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje MATE1, zatiaľ čo ACP-5862 neinhibuje BCRP.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg akalabrutinibu bol terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) akalabrutinibu 1 až 2 hodiny. Hodnota $t_{1/2}$ aktívneho metabolitu, ACP-5862, bola približne 7 hodín.

Priemerný zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u pacientov s malignitami B-buniek bol pre akalabrutinib 134 l/hod a pre ACP-5862 bol 22 l/hod.

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky rádioaktívne značeného [^{14}C]-akalabrutinibu zdravým osobám sa 84 % dávky zachytilo v stolici a 12 % dávky sa zachytilo v moči, pričom menej ako 2 % dávky sa vylúčili ako nezmenený akalabrutinib.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej FK analýzy nemali vek (> 18 rokov), pohlavie, rasa (biela, afroamerická) a telesná hmotnosť klinicky významné účinky na FK akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu, ACP-5862.

Pediatrická populácia

U pacientov mladších ako 18 rokov sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s liekom Calquence.

Porucha funkcie obličiek

Akalabrutinib podlieha minimálnej renálnej eliminácii. Farmakokinetická štúdia u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnila.

Na základe populačnej FK analýzy sa u 408 jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR medzi 60 a 89 ml/min/1,73 m² na základe odhadu podľa MDRD), 109 jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR medzi 30 a 59 ml/min/1,73 m²) v porovnaní so 192 jedincami s normálnou funkciou obličiek (eGFR vyššia ako alebo rovnajúca sa 90 ml/min/1,73 m²) nepozoroval žiadny klinicky významný FK rozdiel. Farmakokinetika akalabrutinibu nebola charakterizovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 29 ml/min/1,73 m²) ani u pacientov s poruchou funkcie obličiek vyžadujúcou dialýzu. V klinických štúdiách neboli zahrnutí pacienti s hladinami kreatinínu vyššími ako 2,5-násobok ULN pre danú inštitúciu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Akalabrutinib sa metabolizuje v pečeni. V špecializovaných štúdiách poruchy funkcie pečene bola expozícia (AUC) akalabrutinibu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (n = 6) zvýšená 1,9-násobne, 1,5-násobne a 5,3-násobne u osôb s miernou (n = 6) (Childovo-Pughovo skóre A), stredne závažnou (n = 6) (Childovo-Pughovo skóre B) a závažnou (n = 8) (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Markery dôležité pre určenie eliminačnej kapacity liečiv neboli významne ovplyvnené u osôb v skupine so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, preto vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene bol v tejto štúdii pravdepodobne podhodnotený. Na základe populačnej FK analýzy sa u osôb s miernou (n = 79) alebo stredne závažnou (n = 6) poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín v hodnote medzi 1,5- až 3-násobkom ULN a akákoľvek hodnota AST) v porovnaní s osobami s normálnou (n = 613) funkciou pečene (celkový bilirubín a AST v rámci ULN) nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Štúdie karcinogénneho potenciálu s akalabrutinibom sa neuskutočnili.

Genotoxická/mutagenita/fototoxická

Akalabrutinib nebol mutagénny v teste bakteriálnej reverznej mutácie, v teste chromozómovej aberácie *in vitro* ani v teste mikrojádierok v kostnej dreni u myší *in vivo*.

Na základe *in vitro* testov fototoxicity pomocou 3T3 bunkovej línie má akalabrutinib u ľudí nízke riziko fototoxicity.

Toxicita po opakovanom podávaní

U potkanov sa pri všetkých hladinách dávky v pankrease pozorovali mikroskopické nálezy (hemorágia/pigment/zápal/fibróza v ostrovcích) minimálnej až miernej závažnosti. V štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov s hladinou dávky bez pozorovaných nežiaducich účinkov (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), t.j. 30 mg/kg/deň u potkanov, sa v obličkách pozorovali nálezy minimálnej až miernej závažnosti (tubulárna bazofília, tubulárna regenerácia a zápal), ktoré neboli nežiaduce. Priemerné expozície (AUC) pri NOAEL u samcov a samic potkana zodpovedajú 0,6-násobku a 1-násobku, v uvedenom poradí, klinickej expozície pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne. Najnižšia hladina dávky s pozorovanými nežiaducimi účinkami (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL), pri ktorej sa pozorovali reverzibilné nálezy týkajúce sa obličiek (stredne závažná tubulárna degenerácia) a pečene (nekróza individuálnych hepatocytov) v chronickej štúdii na potkanoch, bola 100 mg/kg/deň a poskytovala rozmedzie expozície 4,2-násobne väčšie ako je klinická expozícia pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne. V štúdiách trvajúcich 9 mesiacov

u psov bola hladina NOAEL 10 mg/kg/deň, čo zodpovedá expozícii 3-krát vyššej ako je klinická AUC pri odporúčanej klinickej dávke. U psov pri dávke 30 mg/kg/deň (9-násobok klinickej AUC) sa pozorovala minimálna degenerácia tubulov v obličkách, mierne zníženie hmotnosti sleziny a prechodné minimálne až mierne zníženie množstva erytrocytov a zvýšenie ALT a ALP. Toxicity týkajúce sa srdca u potkanov (myokardiálna hemorágia, zápal, nekróza) a psov (perivaskulárny/vaskulárny zápal) sa pozorovali len u zvierat, ktoré uhynuli počas štúdií a to pri dávkach vyšších ako je maximálna tolerovaná dávka (MTD). Expozície u potkanov a psov s nálezmi týkajúcimi sa srdca boli aspoň 6,8-násobkom a 25-násobkom klinickej AUC, v uvedenom poradí. Reverzibilitu nálezov týkajúcich sa srdca nebolo možné posúdiť, keďže tieto nálezy sa pozorovali iba pri dávkach vyšších ako MTD.

Reprodukčná toxikológia

U samcov alebo samíc potkana sa pri expozíciách v hodnote 10- alebo 9-násobku klinickej AUC pri odporúčanej dávke, v uvedenom poradí, nepozorovali žiadne účinky na fertilitu.

U gravidných potkanov sa pri expozíciách v hodnote približne 9-násobku AUC pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne u pacientov nepozorovali žiadne účinky na embryonálno-fetálny vývin a prežívanie. V dvoch reprodukčných štúdiách na potkanoch sa pri expozíciách v hodnote > 2,3-násobku klinickej expozície pri dávke 100 mg dvakrát denne pozorovala dystokia (zdlhavý/náročný pôrod). V plazme plodu potkana bola potvrdená prítomnosť akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu. Akalabrutinib a jeho aktívny metabolit boli prítomné v mlieku laktujúcich potkanov.

V embryonálno-fetálnej štúdii na gravidných králikoch sa pri hladinách expozície, ktoré viedli k materskej toxicite a ktoré boli 2,4-násobne vyššie ako AUC pri odporúčanej dávke u ľudí, pozorovali znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

celulóza, mikrokryštalická
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kukuričný škrob, čiastočne predželatinovaný
stearát horečnatý (E470b)
karboxymetylškrob, sodná soľ

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
indigokarmín (E132)

Atrament potlače

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1 520)
hydroxid amónny

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre so symbolmi predstavujúcimi slnko/mesiac obsahujúce 6 alebo 8 tvrdých kapsúl. Škatuľky po 56 alebo 60 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. november 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Calquence 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (vo forme akalabrutinib-maleátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžová, oválna, bikonvexná tableta s rozmerom 7,5 x 13 mm, s označením „ACA 100“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Calquence v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence v monoterapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL), ktorí dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) je indikovaný dospelým pacientom na liečbu v minulosti neliečeného lymfómu z plášťových buniek (MCL), u ktorých nie je vhodná autológna transplantácia kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT).

Calquence v monoterapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu recidivujúceho alebo refraktérneho lymfómu z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL), ktorý nebol v minulosti liečený inhibítorom BTK.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu týmto liekom musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Calquence v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg).

Dávkovací interval je približne 12 hodín.

V liečbe liekom Calquence sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

V prípade kombinovaného režimu si informácie týkajúce sa dávkovania každého iného lieku pozrite v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov (podrobnosti o kombinovaných režimoch, pozri časť 5.1).

Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom

Calquence sa má podávať v 1. deň 1. cyklu (každý cyklus trvá 28 dní) až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Bendamustín sa má podávať v dávke 90 mg/m² v 1. a 2. deň každého cyklu počas celkovo 6 cyklov. Rituximab sa má podávať v dávke 375 mg/m² v 1. deň každého cyklu počas celkovo 6 cyklov. Pacienti, ktorí dosiahnu odpoveď (čiastočnú odpoveď – partial response [PR] alebo úplnú odpoveď – complete response [CR]) po prvých 6 cykloch, môžu dostávať udržiavaciu dávku rituximabu 375 mg/m² v 1. deň každého druhého cyklu, maximálne 12 ďalších dávok, od 8. cyklu až do 30. cyklu.

Úpravy dávky

Nežiaduce reakcie

Odporúčané úpravy dávky lieku Calquence pri nežiaducich reakciách ≥ 3 . stupňa u pacientov liečených liekom Calquence v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom sú uvedené v tabuľke 1.

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách ≥ 3 . stupňa u pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách*

Nežiaduca reakcia	Výskyt nežiaducej reakcie	Úprava dávky (Začiatková dávka = 100 mg približne každých 12 hodín)
Trombocytopénia 3. stupňa s krvácaním, Trombocytopénia 4. stupňa alebo Neutropénia 4. stupňa pretrvávajúca dlhšie ako 7 dní Nehematologické toxicity 3. alebo vyššieho stupňa	Prvýkrát a druhýkrát	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v dávke 100 mg približne každých 12 hodín.
	Tretíkrát	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v zníženej frekvencii v dávke 100 mg jedenkrát denne.
	Štvrtýkrát	Ukončíte liečbu liekom Calquence.

*Nežiaduce reakcie odstupňované podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzie 4.03.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách* ≥ 3 . stupňa u pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom

Nežiaduca reakcia	Úprava dávky bendamustínu [†]	Úprava dávky lieku Calquence
Neutropénia	V prípade neutropénie 3. alebo 4. stupňa [‡] : Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2 . stupeň alebo východiskový	V prípade neutropénie 4. stupňa pretrvávajúcej dlhšie ako 7 dní, prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2 . stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom

	stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom a treťom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri štvrtom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.
Trombocytopénia	V prípade trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa: Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	V prípade trombocytopénie 3. stupňa so silným krvácaním alebo 4. stupňa prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom a treťom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri treťom výskyte nežiaducej reakcie trombocytopénie so silným krvácaním ukončíte liečbu liekom Calquence. Pri štvrtom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.
Iné hematologické toxicity 4. stupňa [§] alebo nezvládateľná toxicita 3. stupňa	Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na ≤ 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom a treťom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri štvrtom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.
Nehematologické toxicity 3. alebo vyššieho stupňa	Prerušte liečbu bendamustínom. Keď sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe bendamustínom sa môže pokračovať v dávke 70 mg/m ² . Ukončíte liečbu bendamustínom, ak je potrebné ďalšie zníženie dávky.	Prerušte liečbu liekom Calquence. Keď sa toxicita upraví na 2. stupeň alebo východiskový stav, v liečbe liekom Calquence sa môže pokračovať v úvodnej dávke (pri prvom výskyte nežiaducej reakcie) alebo v zníženom dávkovaní 100 mg jedenkrát denne (pri druhom výskyte nežiaducej reakcie). [†] Pri treťom výskyte nežiaducej reakcie ukončíte liečbu liekom Calquence.

*Nežiaduce reakcie odstupňované podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (NCI CTCAE) verzie 4.03.

[†]V prípade akýchkoľvek toxicít, ktoré nie sú uvedené v tejto tabuľke, pozrite si súhrn charakteristických vlastností bendamustínu.

[‡]Pred úpravou dávky bendamustínu zvážte použitie myeloidných rastových faktorov.

[§]Lymfopénia 4. stupňa je očakávaným výsledkom liečby bendamustínom a rituximabom. Úprava dávky v dôsledku lymfopénie sa očakáva len vtedy, ak to skúšajúci považujú za klinicky dôležité, napr. v prípade pridružených opakujúcich sa infekcií.

^{††}Dávka sa môže podľa uváženia lekára znovu zvýšiť, ak pacient toleruje zníženú dávku počas ≥ 4 týždňov.

Ďalšie informácie o zvládnutí toxicít si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností každého z liekov použitých v kombinácii s liekom Calquence.

Interakcie

Odporúčania týkajúce sa použitia lieku Calquence spolu s inhibítormi alebo induktormi CYP3A sú uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 4.5).

Tabuľka 3: Použitie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A

	Súbežne podávaný liek	Odporúčané použitie lieku Calquence
Inhibítory CYP3A	Silný inhibítor CYP3A	Vyhnite sa súbežnému použitiu. Ak sa tieto inhibítory budú podávať krátkodobo (ako napríklad antiinfektíva počas siedmich dní), liečbu liekom Calquence prerušte.
	Stredne silný inhibítor CYP3A	Žiadna úprava dávky. U pacientov starostlivo sledujte výskyt nežiaducich reakcií, ak užívajú stredne silné inhibítory CYP3A.
	Slabý inhibítor CYP3A	Žiadna úprava dávky.
Induktory CYP3A	Silný induktor CYP3A	Vyhnite sa súbežnému použitiu.

Tablety akalabrutinibu sa môžu podávať súbežne s liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu (inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂-receptorov, antacidá), na rozdiel od kapsúl akalabrutinibu, ktoré vykazujú zhoršenú absorpciu, keď sa podávajú s liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu (pozri časť 4.5).

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku lieku Calquence a s užitím sa oneskorí o viac ako 3 hodiny, je potrebné ho poučiť, aby ďalšiu dávku užil v bežnom naplánovanom čase. Na nahradenie vynechanej dávky sa nemá užívať dvojnásobná dávka lieku Calquence.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecifické klinické štúdie. V klinických štúdiách s Calquence sa liečili pacienti s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu vyšší ako 30 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Má sa udržiavať dostatočná hydratácia a pravidelne sa majú sledovať hladiny kreatinínu v sére. Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa má podávať Calquence iba v prípade, že prínos preváži riziko a u týchto pacientov sa majú starostlivo sledovať prejavy toxicity. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientov na dialýze nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A, Childovo-Pughovo skóre B alebo celkový bilirubín medzi 1,5 – 3-násobkom hornej hranice normálu [upper limit of normal, ULN] a akákoľvek hodnota AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Avšak, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú dôkladne sledovať prejavy toxicity.

Calquence sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C alebo celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akákoľvek hodnota AST) (pozri časť 5.2).

Závažné srdcové ochorenie

Z klinických štúdií s Calquence boli vyradení pacienti so závažným kardiovaskulárnym ochorením.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Calquence u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Calquence je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou každý deň približne v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.5). Tablety sa nemajú žuvať, drviť, rozpúšťať ani deliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hemorágia

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence alebo v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli závažné hemoragické udalosti vrátane krvácania do centrálneho nervového systému a gastrointestinálnej hemorágie, pričom niektoré mali fatálne následky. Tieto udalosti sa vyskytli u pacientov s trombocytopéniou aj u pacientov bez trombocytopénie. Celkovo boli krvácavé udalosti menej závažnými udalosťami vrátane tvorby podliatin a petechií (pozri časť 4.8).

Mechanizmus krvácačných udalostí nie je dostatočne objasnený.

Pacienti užívajúci antitrombotiká môžu mať zvýšené riziko hemorágie. Pri použití antitrombotík postupujte s opatnosťou a zvažte dodatočné sledovanie prejavov krvácania, ak je súbežné použitie medicínsky nevyhnutné. Warfarín alebo iné antagonisty vitamínu K sa nemajú podávať súčasne s liekom Calquence.

Zvažte pomer prínosu a rizika prerušenia liečby liekom Calquence počas aspoň 3 dní pred a po chirurgickom zákroku.

Infekcie

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli závažné infekcie (bakteriálne, vírusové alebo mykotické) vrátane fatálnych udalostí. Tieto infekcie sa vyskytovali predovšetkým bez prítomnosti neutropénie, pričom neutropenická infekcia bola hlásená u 10,1 % pacientov liečených monoterapiou a 23,9 % pacientov liečených kombinovanou liečbou. Vyskytli sa infekcie spôsobené reaktiváciou vírusu hepatitídy B (HBV) a vírusu herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.8).

Vírusová reaktivácia

U pacientov užívajúcich Calquence sa hlásili prípady reaktivácie vírusu hepatitídy B. Pred začatím liečby liekom Calquence sa má stanoviť stav vírusu hepatitídy B (HBV). Ak majú pacienti pozitívnu sérológiu hepatitídy B, je potrebné sa pred začatím liečby poradiť s odborníkom na hepatálne ochorenia a pacienta je potrebné sledovať a manažovať podľa lokálnych medicínskych štandardov na prevenciu reaktivácie hepatitídy B.

V súvislosti s predchádzajúcou alebo súbežnou imunosupresívnou liečbou sa po použití Calquence hlásili prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane fatálnych prípadov. Pri diferenciálnej diagnóze u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi majú lekári zvážiť PML. Pri podozrení na PML sa majú vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia a liečba liekom Calquence sa má prerušiť dovtedy, kým sa nevytlúči PML. V prípade akýchkoľvek pochybností sa má zvážiť odporúčenie pacienta k neurológovi a vhodné diagnostické opatrenia na PML, vrátane vyšetrenia snímaním MRI prednostne s použitím kontrastnej látky, testovanie cerebrospinálnej tekutiny (cerebrospinal fluid, CSF) na JC vírusovú DNA a opakované neurologické vyšetrenia.

U pacientov so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií zvážte profylaxiu na základe štandardnej liečby. U pacientov sledujte prejavy a príznaky infekcie a liečte ich tak, ako je medicínsky vhodné.

Cytopénie

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli cytopénie 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie. Podľa zdravotnej indikácie sledujte úplný krvný obraz (pozri časť 4.8).

Druhé primárne malignity

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytli druhé primárne malignity vrátane kožných a iných ako kožných karcinómov. Často sa hlásili kožné karcinómy. Sledujte u pacientov výskyt kožných karcinómov a odporuňte im ochranu pred expozíciou slnečnému žiareniu (pozri časť 4.8).

Atriálna fibrilácia

U pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou liekom Calquence a v kombinácii s inými liekmi sa vyskytla atriálna fibrilácia/flutter. U pacientov sledujte príznaky (napr. palpitácie, závrat, synkopa, bolesť v hrudníku, dyspnoe) atriálnej fibrilácie a atriálneho flutteru a podľa zdravotnej indikácie vykonajte EKG (pozri časti 4.5 a 4.2). U pacientov, u ktorých sa počas liečby liekom Calquence objaví atriálna fibrilácia, sa má vykonať dôkladné zhodnotenie rizika tromboembolického ochorenia. U pacientov s vysokým rizikom tromboembolického ochorenia sa má zvážiť striktné kontrolovaná liečba antikoagulanciami a alternatívne možnosti liečby voči lieku Calquence.

Syndróm nádorového rozpadu

Pri liečbe liekom Calquence sa zaznamenal syndróm nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). U pacientov, u ktorých sa predpokladá riziko TLS (napr. prítomnosť masívnej nádorovej záťaže na začiatku), sa má posúdiť možné riziko TLS a starostlivo sledovať podľa klinickej indikácie.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída sa zaznamenala u pacientov liečených Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom pri MCL. Sledujte u pacientov

plúcne príznaky indikujúce ILD/pneumonitídu (napr. kašeľ, dyspnoe alebo hypoxiu) a liečte ILD/pneumonitídu podľa klinickej indikácie.

Iné lieky

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A spolu s liekom Calquence môže viesť k zvýšenej expozícii akalabrutinibu a následne k vyššiemu riziku toxicity. Naopak, súbežné podávanie s induktormi CYP3A môže viesť k zníženej expozícii akalabrutinibu a následne k riziku nedostatočnej účinnosti. Súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A sa treba vyhýbať. Ak sa tieto inhibítory budú používať krátkodobo (ako sú antiinfektíva po dobu siedmich dní), liečba liekom Calquence sa má prerušiť. Ak sa podáva súčasne stredne silný inhibítor CYP3A, u pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy toxicity (pozri časti 4.2 a 4.5). Súbežnému používaniu so silnými induktormi CYP3A4 sa treba vyhýbať z dôvodu rizika nedostatočnej účinnosti.

Calquence obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Akalabrutinib a jeho aktívny metabolit sú primárne metabolizované prostredníctvom enzýmu 3A4 cytochrómu P450 (CYP3A4) a obidve chemické látky sú substrátmi P-gp a proteínu podmieňujúceho rezistenciu voči karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Liečivá, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie akalabrutinibu

Inhibítory CYP3A/P-gp

Súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A/P-gp (200 mg itraconazolu jedenkrát denne počas 5 dní) zvýšilo u zdravých osôb (N = 17) C_{max} akalabrutinibu 3,9-násobne a AUC 5,0-násobne.

Súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A/P-gp sa treba vyhýbať. Ak sa silné inhibítory CYP3A/P-gp (napr. ketokonazol, konivaptán, klaritromycín, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) budú podávať krátkodobo, liečba liekom Calquence sa má prerušiť (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A (400 mg flukonazolu ako jednorazová dávka alebo 200 mg isavukonazolu v opakovanej dávke počas 5 dní) zvýšilo u zdravých osôb C_{max} a AUC akalabrutinibu 1,4-násobne až 2-násobne, zatiaľ čo C_{max} a AUC aktívneho metabolitu ACP-5862 sa znížilo 0,65-násobne až 0,88-násobne v porovnaní s podávaním samotného akalabrutinibu. Pri kombinovanom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov je potrebné starostlivo sledovať výskyt nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Liečivá, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie akalabrutinibu

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A (600 mg rifampicínu jedenkrát denne počas 9 dní) znížilo u zdravých osôb (N = 24) C_{max} akalabrutinibu o 68 % a AUC o 77 %.

Súbežnému používaniu so silnými induktormi aktivity CYP3A (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín) sa treba vyhýbať. Súbežnému používaniu s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), ktorý môže nepredvídateľne znížiť plazmatické koncentrácie akalabrutinibu, sa treba vyhýbať.

Lieky znižujúce žalúdočnú kyselinu

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike akalabrutinibu, keď sa 100 mg tableta akalabrutinibu používala súčasne s inhibítorom protónovej pumpy (20 mg rabeprazolu dvakrát denne počas 3 dní). Tablety akalabrutinibu sa môžu podávať súbežne s liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu (inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂-receptorov, antacidá), na rozdiel od kapsúl akalabrutinibu, ktoré vykazujú zhoršenú absorpciu, keď sa podávajú s liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť ovplyvnené liekom Calquence

Substráty CYP3A

Na základe údajov *in vitro* nie je možné vylúčiť, že akalabrutinib je inhibítorom CYP3A4 na črevnej úrovni a môže zvyšovať expozíciu substrátom CYP3A4 citlivým na črevný metabolizmus CYP3A. Pri súbežnom podávaní akalabrutinibu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozmedzím podávanými perorálne (napr. cyklosporín, ergotamín, pimozid) je potrebná opatrnosť.

Účinok akalabrutinibu na substráty CYP1A2

Štúdie *in vitro* naznačujú, že akalabrutinib indukuje CYP1A2. Súbežné podávanie akalabrutinibu so substrátmi CYP1A2 (napr. teofylín, kofeín) môže znížiť ich expozíciu.

Účinok akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu, ACP-5862, na transportné systémy liekov

Akalabrutinib môže zvýšiť expozíciu súbežne podávaným substrátom BCRP (napr. metotrexát) inhibíciou intestinálneho BCRP (pozri časť 5.2). Na minimalizáciu možnosti interakcie v gastrointestinálnom trakte sa perorálne podávané substráty BCRP s úzkym terapeutickým rozmedzím, ako je napríklad metotrexát, majú užívať aspoň 6 hodín pred alebo po akalabrutinibe.

ACP-5862 môže zvýšiť expozíciu súbežne podávaným substrátom MATE1 (napr. metformín) inhibíciou MATE1 (pozri časť 5.2). Pacientov súbežne užívajúcich lieky s distribúciou závislou od MATE1 (napr. metformín) je potrebné sledovať pre prejavy zmenenej znášanlivosti v dôsledku zvýšenej expozície súbežne podávanému lieku počas užívania lieku Calquence.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby sa počas užívania lieku Calquence vyhli gravidite.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití akalabrutinibu u gravidných žien. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže počas gravidity expozícia akalabrutinibu predstavovať riziko pre plod. U potkanov sa pozorovala dystokia (náročný alebo zdĺhavý pôrod) a podávanie gravidným králikom bolo spojené so zníženým fetálnym rastom (pozri časť 5.3). Calquence sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu akalabrutinibom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa akalabrutinib vylučuje do ľudského mlieka. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku akalabrutinibu na dojčie alebo tvorbu mlieka. Prítomnosť akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu sa preukázala v mlieku laktujúcich potkanov. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčiacim matkám sa počas liečby liekom Calquence a počas 2 dní po užití poslednej dávky odporúča nedojsť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinkov lieku Calquence na fertilitu u ľudí.

V predklinickej štúdii na samcoch a samiciach potkana s akalabrutinibom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na parametre fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Calquence nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby akalabrutinibom sa však hlásila únava a závrat a pacientom, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, až kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U 1 478 pacientov liečených monoterapiou liekom Calquence boli najčastejšími ($\geq 20\%$) nežiaducimi liekovými reakciami akéhokoľvek stupňa infekcia, hnačka, bolesť hlavy, muskuloskeletálna bolesť, tvorba podliatin, kašeľ, artralgia, únava, nevoľnosť a vyrážka. Najčastejšie ($\geq 5\%$) hlásené nežiaduce liekové reakcie ≥ 3 . stupňa boli infekcia, leukopénia, neutropénia, anémia, druhá primárna malignita a trombocytopenia.

Calquence v kombinácii s obinutuzumabom

U 223 pacientov liečených kombinovanou liečbou s liekom Calquence boli najčastejšími ($\geq 20\%$) nežiaducimi liekovými reakciami akéhokoľvek stupňa infekcia, muskuloskeletálna bolesť, hnačka, bolesť hlavy, leukopénia, neutropénia, kašeľ, únava, artralgia, nevoľnosť, závrat a zápcha. Najčastejšie ($\geq 5\%$) hlásené nežiaduce liekové reakcie ≥ 3 . stupňa boli leukopénia, neutropénia, infekcia, trombocytopenia a anémia.

Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom

U 297 pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom boli najčastejšími ($\geq 20\%$) nežiaducimi liekovými reakciami akéhokoľvek stupňa neutropénia, nevoľnosť, vyrážka, hnačka, muskuloskeletálna bolesť, bolesť hlavy, únava, vracanie, zápcha, anémia a trombocytopenia. Najčastejšie ($\geq 5\%$) hlásené nežiaduce liekové reakcie ≥ 3 . stupňa boli neutropénia, vyrážka, trombocytopenia, anémia, pneumónia, druhé primárne malignity, hypertenzia a druhé primárne malignity s výnimkou nemelanómového kožného karcinómu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách u pacientov užívajúcich Calquence ako liečbu hematologických malignít boli identifikované nasledujúce nežiaduce liekové reakcie. Medián trvania monoterapie liekom Calquence hodnotený na základe sumárnych dát bol 38,2 mesiacov. Medián trvania liečby u pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom bol 28,6 mesiacov.

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané podľa frekvencie výskytu, pričom najčastejšie sa vyskytujúce reakcie sú uvedené ako prvé. Navyše, príslušné kategórie frekvencie výskytu sú pre každú nežiaducu liekovú reakciu definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie* u pacientov s hematologickými malignitami liečených monoterapiou akalabrutinibom (N = 1 478)

Trieda orgánových systémov MedDRA	MedDRA výraz	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté (25,8)	1,2
	Pneumónia	Veľmi časté (15,8)	8,7
	Sinusitída	Veľmi časté (11,4)	0,4
	Infekcia močových ciest	Časté (9,9)	1,8
	Bronchitída	Časté (9,7)	0,6
	Herpetické vírusové infekcie [†]	Časté (9,1)	0,9
	Nazofaryngitída	Časté (8,3)	0
	Aspergilové infekcie [†]	Menej časté (0,7)	0,6
	Reaktivácia hepatitídy B	Menej časté (0,4)	0,3
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Druhá primárna malignita (SPM) [†]	Veľmi časté (17,6)	6,7
	Nemelanómová kožná malignita [†]	Časté (9,9)	1,4
	SPM s výnimkou nemelanómového kožného karcinómu [†]	Časté (9,7)	5,5
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia [†]	Veľmi časté (19,4)	17,5
	Anémia [†]	Veľmi časté (17,1)	9,5
	Trombocytopénia [†]	Veľmi časté (11,5)	6,2
	Lymfocytóza	Menej časté (0,5)	0,3
Poruchy metabolizmu a výživy	Syndróm nádorového rozpadu	Menej časté (0,5)	0,4
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté (36,5)	1,2
	Závrat	Veľmi časté (13,9)	0,1
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atriálna fibrilácia/flutter [†]	Časté (7,4)	2,3
Poruchy ciev	Tvorba podliatin [†]	Veľmi časté (30,9)	0
	Kontúzia	Veľmi časté (20,7)	0
	Petechie	Časté (8,9)	0
	Ekchymózy	Časté (5,7)	0
	Hemorágia/hematóm [†]	Veľmi časté (16,3)	3,2
	Gastrointestinálna hemorágia	Menej časté (0,9)	0,7
	Intrakraniálna hemorágia	Menej časté (0,1)	0,1
	Hypertenzia [†]	Veľmi časté (11,9)	4,9
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Epistaxa	Časté (8,0)	0,3
	Hnačka	Veľmi časté (36,7)	2,6
	Nevoľnosť	Veľmi časté (21,8)	0,8
	Zápcha	Veľmi časté (15,2)	0,1
	Abdominálna bolesť [†]	Veľmi časté (14,5)	1,2
	Vracanie	Veľmi časté (14,0)	0,7
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka [†]	Veľmi časté (20,3)	0,9
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť ^{††}	Veľmi časté (31,9)	1,8
	Artralgia	Veľmi časté (24,0)	0,9
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté (23,6)	2,0
	Asténia	Časté (7,0)	0,9
	Znížená hladina hemoglobínu [±]	Veľmi časté (47,4)	10,8

Trieda orgánových systémov MedDRA	MedDRA výraz	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia[§] (nálezy na základe výsledkov vyšetrení)	Znížený absolútny počet neutrofilov [‡]	Veľmi časté (43,9)	24,0
	Znížený počet trombocytov [‡]	Veľmi časté (36,9)	9,5

*Podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (NCI CTCAE) verzie 4.03.

†Zahŕňa viacnásobný výraz pre nežiaducu liekovú reakciu.

‡Predstavuje incidenciu nálezov laboratórnych a funkčných vyšetrení, nie hlásených nežiaducich udalostí.

§Uvedené ako hodnoty stupňa CTCAE.

Tabuľka 5: Nežiaduce liekové reakcie* u pacientov s hematologickými malignitami liečených kombinovanou liečbou s akalabrutinibom (N = 520)

MedDRA TOS a MedDRA výraz	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)
Infekcie a nákazy				
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté (31,4)	1,8	Veľmi časté (18,2)	0,3
Sinusitída	Veľmi časté (15,2)	0,4	Časté (6,4)	0
Nazofaryngitída	Veľmi časté (13,5)	0,4	Časté (5,4)	0
Infekcia močových ciest	Veľmi časté (13)	0,9	Veľmi časté (11,1)	1,7
Pneumónia	Veľmi časté (10,8)	5,4	Veľmi časté (16,2)	8,8
Bronchitída	Časté (9,9)	0	Časté (6,4)	0,3
Herpetické vírusové infekcie [†]	Časté (6,7)	1,3	Veľmi časté (12,8)	1,0
Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	Menej časté (0,4)	0,4	Neznáme	0
Reaktivácia hepatitídy B	Menej časté (0,9)	0,1	Časté (1,3)	0,3
Aspergilové infekcie [†]	Neznáme	0	Menej časté (0,3)	0,3
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				
Druhá primárna malignita [†] (SPM)	Veľmi časté (13)	4,0	Veľmi časté (17,8)	7,4
Nemelanómová kožná malignita [†]	Časté (7,6)	0,4	Veľmi časté (11,1)	2,0
SPM s výnimkou nemelanómového kožného karcinómu [†]	Časté (6,3)	3,6	Časté (9,8)	5,4
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Neutropénia [†]	Veľmi časté (31,8)	30	Veľmi časté (54,9)	50,2
Trombocytopénia [†]	Veľmi časté (13,9)	9	Veľmi časté (22,9)	9,8
Anémia [†]	Veľmi časté (11,7)	5,8	Veľmi časté (24,2)	9,4
Lymfocytóza	Menej časté (0,4)	0,4	Menej časté (0,7)	0
Poruchy metabolizmu a výživy				
Syndróm nádorového rozpadu	Časté (1,8)	1,3	Časté (1,3)	1,3
Poruchy nervového systému				
Bolesť hlavy	Veľmi časté (43)	0,9	Veľmi časté (30,3)	1,3
Závrat	Veľmi časté (23,8)	0	Veľmi časté (14,5)	0,7
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
Atriálna fibrilácia/flutter [†]	Časté (3,1)	0,9	Časté (6,7)	4,0

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
MedDRA TOS a MedDRA výraz	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)	Všetky stupne (%)	≥ 3. stupeň* (%)
Poruchy ciev				
Tvorba podliatin†	Veľmi časté (38,6)	0	Veľmi časté (14,1)	0,3
Kontúzia	Veľmi časté (27,4)	0	Veľmi časté (11,1)	0
Petechie	Veľmi časté (11,2)	0	Časté (2,0)	0
Ekchymózy	Časté (3,1)	0	Časté (3,0)	0,3
Hemorágia/hematóm†	Veľmi časté (17,5)	1,3	Veľmi časté (15,5)	1,0
Gastrointestinálna hemorágia	Časté (3,6)	0,9	Menej časté (0,3)	0
Intrakraniálna hemorágia	Menej časté (0,9)	0	Neznáme	0
Hypertenzia†	Veľmi časté (13,5)	3,6	Veľmi časté (12,5)	5,7
Epistaxa	Časté (8,5)	0	Časté (2,7)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Pneumonitída‡	-	-	Časté (2,4)	0,3
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Hnačka	Veľmi časté (43,9)	4,5	Veľmi časté (37,4)	3,0
Nevoľnosť	Veľmi časté (26,9)	0	Veľmi časté (42,8)	1,3
Zápcha	Veľmi časté (20,2)	0	Veľmi časté (24,6)	1,0
Vracanie	Veľmi časté (19,3)	0,9	Veľmi časté (25,6)	0,7
Abdominálna bolesť†	Veľmi časté (14,8)	1,3	Veľmi časté (12,1)	2,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Vyrážka†	Veľmi časté (30,9)	1,8	Veľmi časté (39,1)	9,8
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Muskuloskeletálna bolesť†	Veľmi časté (44,8)	2,2	Veľmi časté (34,3)	3,7
Artralgia	Veľmi časté (26,9)	1,3	Veľmi časté (17,5)	0,7
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Únava	Veľmi časté (30,5)	1,8	Veľmi časté (29,3)	2,7
Asténia	Časté (7,6)	0,4	Veľmi časté (10,4)	1,0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia[¶] (nálezy na základe výsledkov vyšetrení)				
Znížený absolútny počet neutrofilov [§]	Veľmi časté (57,4)	35	Veľmi časté (76,8)	56,6
Znížený počet trombocytov [§]	Veľmi časté (46,2)	10,8	Veľmi časté (69,4)	17,8
Znížená hladina hemoglobínu [§]	Veľmi časté (43,9)	9	Veľmi časté (79,5)	10,8
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy‡	-	-	Časté (9,1)	4,4
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy‡	-	-	Časté (8,1)	3,0

*Podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (NCI CTCAE) verzie 4.03.

†Zahŕňa viacnásobný výraz pre nežiaducu liekovú reakciu.

‡Zaznamenala sa jedna udalosť so smrteľným následkom.

§Predstavuje incidenciu nálezov laboratórnych a funkčných vyšetrení, nie hlásených nežiaducich udalostí.

¶Uvedené ako hodnoty stupňa CTCAE.

‡Nežiaduca reakcia len pre skupinu Calquence + BR v štúdii ECHO.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ukončenie liečby a zníženie dávky v dôsledku nežiaducich reakcií

Spomedzi 1 478 pacientov liečených monoterapiou liekom Calquence sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií hlásilo u 14,6 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu, trombocytopéniu a hnačku. Zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa hlásili u 5,9 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B, sepsu a hnačku.

Spomedzi 223 pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s obinutuzumabom sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií hlásilo u 10,8 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu, trombocytopéniu a hnačku. Zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa hlásili u 6,7 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali neutropéniu, hnačku a vracanie.

Spomedzi 297 pacientov liečených liekom Calquence v kombinácii s bendamustínom a rituximabom sa ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií hlásilo u 42,8 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali COVID-19, pneumóniu COVID-19, neutropéniu a pneumóniu. Zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sa hlásili u 10,1 % pacientov. Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňali neutropéniu a nevoľnosť.

Staršie osoby

Spomedzi 1 478 pacientov v klinických štúdiách s monoterapiou liekom Calquence bolo 42 % vo veku viac ako 65 rokov a menej ako 75 rokov a 20,6 % bolo vo veku viac ako 75 rokov. Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

Spomedzi 223 pacientov v klinických štúdiách s liekom Calquence v kombinácii s obinutuzumabom bolo 47 % vo veku viac ako 65 rokov a menej ako 75 rokov a 26 % bolo vo veku viac ako 75 rokov. Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania akalabrutinibom a doposiaľ neboli stanovené príznaky predávkovania. V prípade predávkovania je potrebné pacientov pozorne sledovať pre prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a je potrebné podať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy. ATC kód: L01EL02.

Mechanizmus účinku

Akalabrutinib je selektívny inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). BTK je signálna molekula dráh receptora antigénu B-buniek (B-cell antigen receptor, BCR) a cytokínového receptora. V B-bunkách má signalizácia BTK za následok prežívanie a proliferáciu B-buniek a je potrebná pre bunkovú adhéziu, migráciu a chemotaxiu.

Akalabrutinib a jeho aktívny metabolit, ACP-5862, tvoria kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom v aktívnom mieste BTK, čo vedie k ireverzibilnej inaktivácii BTK s minimálnymi necieľovými interakciami.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s malignitami B-buniek, ktorí dostávali 100 mg akalabrutinibu dvakrát denne, sa medián obsadenosti BTK v periférnej krvi v rovnovážnom stave v hodnote $\geq 95\%$ zachoval počas 12 hodín, čo viedlo k inaktivácii BTK počas odporúčaného dávkovacieho intervalu.

Elektrofyziológia srdca

Účinok akalabrutinibu na QTc interval sa hodnotil u 46 zdravých osôb mužského a ženského pohlavia v randomizovanej, dvojito zaslepenej, detailnej QT štúdii s placebom a pozitívnymi kontrolnými osobami. Pri supratherapeutickej dávke, 4-násobku maximálnej odporúčanej dávky, Calquence v žiadnom klinicky významnom rozsahu nepredlžoval QT/QTc interval (napr. nie viac ako o 10 ms alebo o 10 ms) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.3).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s CLL neliečenou v minulosti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence pri CLL, ktorá nebola v minulosti liečená, sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (ELEVATE-TN) zahŕňajúcej 535 pacientov. Pacienti dostávali Calquence plus obinutuzumab, monoterapiu liekom Calquence alebo obinutuzumab plus chlorambucil. V štúdii ELEVATE-TN boli zahrnutí pacienti vo veku 65 rokov alebo starší alebo pacienti vo veku 18 až 65 rokov so súbežne existujúcimi zdravotnými stavmi, pričom 27,9 % pacientov malo CrCl < 60 ml/min. Spomedzi pacientov vo veku < 65 rokov malo 16,1 % medián skóre CIRS-G v hodnote 8. V štúdii mali pacienti povolené užívať antitrombotiká. Vylúčení boli pacienti, u ktorých sa vyžadovala antikoagulácia pomocou warfarínu alebo ekvivalentného antagonistu vitamínu K.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do 3 skupín na podávanie buď:

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence + G): Calquence 100 mg sa podával dvakrát denne so začiatkom v 1. deň 1. cyklu až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Obinutuzumab sa podával od 2. cyklu (maximálne počas 6 liečebných cyklov) a to 1. deň 100 mg, 2. deň 900 mg, 8. deň 1 000 mg, 15. deň 1 000 mg a následne počas 3.-7. cyklu sa podával vždy 1. deň cyklu v dávke 1 000 mg. Každý cyklus trval 28 dní.
- Monoterapiu liekom Calquence: Calquence 100 mg sa podával dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.
- Obinutuzumab plus chlorambucil (GClb): Obinutuzumab a chlorambucil sa podávali počas maximálne 6 liečebných cyklov. Obinutuzumab 1 000 mg sa podával od prvého cyklu a to 1. deň 100 mg, 2. deň 900 mg, 8. deň 1 000 mg, 15. deň 1 000 mg a následne počas 2.-6. cyklu sa podával vždy 1. deň cyklu v dávke 1 000 mg. Chlorambucil 0,5 mg/kg sa podával v 1. a 15. deň 1.-6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní.

Pacienti boli stratifikovaní podľa stavu mutácie delécie 17p (prítomná delécia vs. bez delécie), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1 oproti 2) a geografickej oblasti (Severná Amerika a Západná Európa oproti inej oblasti). Po potvrdení progresie ochorenia prešlo 45 pacientov randomizovaných v skupine GClb do skupiny s monoterapiou liekom Calquence. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia populácie štúdie sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Východiskové patientske charakteristiky (štúdia ELEVATE-TN) u pacientov s CLL neliečenou v minulosti

Charakteristika	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Monoterapia Calquence N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Vek, roky; medián (rozsah)	70 (41 – 88)	70 (44 – 87)	71 (46 – 91)
Mužské pohlavie; %	62	62	59,9
Biela rasa; %	91,6	95	93,2
Výkonnostný stav podľa ECOG 0 – 1; %	94,4	92,2	94,4
Medián času od diagnózy (mesiace)	30,5	24,4	30,7
Masívne ochorenie s uzlinami o veľkosti ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetika/FISH kategória; %			
Delécia 17p	9,5	8,9	9
Delécia 11q	17,3	17,3	18,6
Mutácia TP53	11,7	10,6	11,9
Nezmutovaný IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplexný karyotyp (≥ 3 abnormality)	16,2	17,3	18,1
Rai štádium; %			
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

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) v skupine s Calquence plus obinutuzumab (Calquence + G) oproti skupine s obinutuzumabom plus chlorambucil (GClb) na základe nezávislej hodnotiacej komisie (Independent Review Committee, IRC) podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre chronickú lymfocytovú leukémiu (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL) z roku 2008 so zapracovaním vysvetlenia lymfocytózy súvisiacej s liečbou (Cheson 2012). S mediánom sledovania 28,3 mesiacov PFS podľa IRC dokázalo 90% štatisticky významné zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia z dôvodu CLL neliečenej v minulosti u pacientov v skupine s liekom Calquence + G v porovnaní so skupinou s GClb. Výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky týkajúce sa účinnosti podľa hodnotenia IRC (štúdia ELEVATE-TN) u pacientov s CLL

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Monoterapia Calquence N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Prežívanie bez progresie*			
Počet udalostí (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Úmrtia (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medián (95 % IS), mesiace	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95 % IS)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001	-
24-mesačný odhad, % (95 % IS)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Celkové prežívanie^a			
Úmrtia (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Monoterapia Calquence N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Miera najlepšej celkovej odpovede* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % IS)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Hodnota 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)

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa; CR = úplná odpoveď; CRi = úplná odpoveď s neúplnou úpravou krvného obrazu; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď.

*Podľa hodnotenia IRC.

†Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^aMedián OS sa v oboch skupinách nedosiahol.

Výsledky PFS pre Calquence s obinutuzumabom alebo bez neho boli konzistentné naprieč podskupinami, vrátane vysokorizikových charakteristík. Vo vysokorizikovej populácii s CLL (delécia 17p, delécia 11q, mutácia TP53 alebo nezmutovaný IGHV) bol HR pre PFS pri Calquence s obinutuzumabom alebo bez neho 0,08 [95 % IS (0,04; 0,15)] oproti obinutuzumabu plus chlorambucil 0,13 [95 % IS (0,08; 0,21)].

Tabuľka 8: Podskupinová analýza PFS (štúdia ELEVATE-TN)

	Monoterapia Calquence			Calquence + G		
	N	Pomer rizika	95 % IS	N	Pomer rizika	95 % IS
Všetky osoby	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Delécia 17p						
Áno	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutácia TP53						
Áno	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Delécia 17p alebo/a mutácia TP53						
Áno	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nie	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutácia IGHV						
Zmutovaný	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nezmutovaný	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Delécia 11q						
Áno	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nie	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Komplexný karyotyp						
Áno	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nie	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Na základe dlhodobých údajov bol medián sledovania 58,2 mesiacov v skupine Calquence+G, 58,1 mesiacov v skupine s Calquence a 58,2 mesiacov v skupine GClb. Medián PFS sa podľa hodnotenia skúšajúceho pre Calquence+G a monoterapiu s Calquence nedosiahol; a v skupine s GClb bol 27,8 mesiacov. V čase posledného dátumu ukončenia zberu údajov, celkovo 72 pacientov (40,7 %)

pôvodne randomizovaných do skupiny s GClb prešlo na monoterapiu s Calquence. Medián celkového prežívania sa nedosiahol v žiadnej skupine s celkovým počtom 76 úmrtí: 18 (10,1 %) v skupine Calquence+G, 30 (16,8 %) v skupine s monoterapiou s Calquence a 28 (15,8 %) v skupine s GClb.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho (ELEVATE-TN) u pacientov s CLL

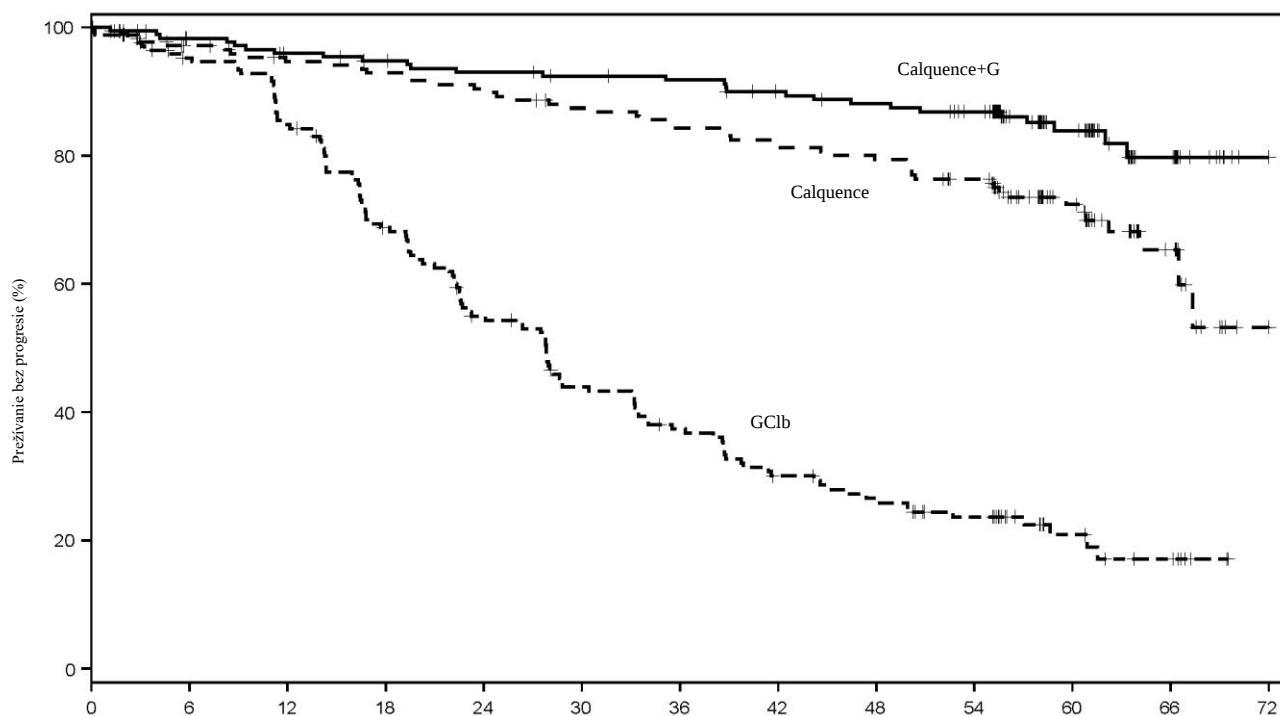
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Monoterapia s Calquence N=179	Obinutuzumab plus chlorambucil N=177
Prežívanie bez progresie			
Počet udalostí (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Úmrtia (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medián (95 % IS), mesiace*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95 % IS)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Celkové prežívanie			
Úmrtia (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa

*95 % interval spoľahlivosti na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.

† Odhad na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík pre pomer rizika (95 % IS) stratifikovaného podľa stavu mutácie delécie 17p (prítomná delécia vs. bez delécie).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia skúšajúceho (ELEVATE-TN) u pacientov s CLL (populácia podľa liečebného zámeru [ITT])



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

Pacienti s CLL, ktorí v minulosti dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence pri rekurentnej alebo refraktérnej CLL sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (ASCEND) zahŕňajúcej 310 pacientov, ktorí v minulosti dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu nezahŕňajúcu inhibítory BCL-2 alebo inhibítory receptora B-buniek. Pacienti dostávali monoterapiu liekom Calquence alebo liečbu podľa výberu skúšajúceho zahŕňajúcu buď idelalisib plus rituximab alebo bendamustín plus rituximab. Pacienti mali v štúdii povolené užívanie antitrombotík. Vylúčení boli pacienti, u ktorých sa vyžadovala antikoagulácia pomocou warfarínu alebo ekvivalentného antagonistu vitamínu K.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď:

- Calquence 100 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, alebo
- liečby podľa výberu skúšajúceho:
 - idelalisib 150 mg dvakrát denne v kombinácii s rituximabom i.v. 375 mg/m² v 1. deň prvého cyklu, po ktorom nasleduje 500 mg/m² i.v. každé 2 týždne (4 dávky), potom každé 4 týždne (3 dávky), t.j. celkovo 8 infúzií.
 - bendamustín 70 mg/m² (1. a 2. deň každého 28-dňového cyklu) v kombinácii s rituximabom (375 mg/m²/500 mg/m²) v 1. deň každého 28-dňového cyklu počas až 6 cyklov.

Pacienti boli stratifikovaní podľa stavu mutácie delécie 17p (prítomná delécia vs. bez delécie), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1 oproti 2) a počtu predchádzajúcich terapií (1 až 3 oproti ≥ 4). Po potvrdení progresie ochorenia prešlo 35 pacientov randomizovaných v skupine s liečbou podľa výberu skúšajúceho (buď idelalisib plus rituximab alebo bendamustín plus rituximab) do skupiny s liekom Calquence. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia populácie štúdie sú zhrnuté v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Východiskové patientske charakteristiky (štúdia ASCEND) u pacientov s CLL

Charakteristika	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Vek, roky; medián (rozsah)	68 (32 – 89)	67 (34 – 90)
Mužské pohlavie; %	69,7	64,5
Biela rasa; %	93,5	91,0
Výkonnostný stav podľa ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medián času od diagnózy (mesiace)	85,3	79,0
Masívne ochorenie s uzlinami o veľkosti ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Medián počtu predchádzajúcich terapií pre CLL (rozsah)	1 (1 – 8)	2 (1 – 10)
Počet predchádzajúcich terapií pre CLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetika/FISH kategória; %		
Delécia 17p	18,1	13,5
Delécia 11q	25,2	28,4
Mutácia TP53	25,2	21,9
Nezmutovaný IGHV	76,1	80,6
Komplexný karyotyp (≥ 3 abnormality)	32,3	29,7

Charakteristika	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Rai štádium; %		
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

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS na základe hodnotenia IRC podľa kritérií IWCLL z roku 2008 so zapracovaním vysvetlenia lymfocytózy súvisiacej s liečbou (Cheson 2012). S mediánom sledovania 16,1 mesiacov PFS dokázalo 69% štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie ochorenia u pacientov v skupine s liekom Calquence. Výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. Kaplanova-Meierova krivka PFS je zobrazená na obrázku 2.

Tabuľka 11: Výsledky týkajúce sa účinnosti podľa hodnotenia IRC (štúdia ASCEND) u pacientov s CLL

	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Prežívanie bez progresie*		
Počet udalostí (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Úmrtia (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medián (95 % IS), mesiace	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95 % IS)	0,31 (0,20; 0,49)	
Hodnota p	< 0,0001	
15-mesačný odhad, % (95 % IS)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Celkové prežívanie^a		
Úmrtia (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Miera najlepšej celkovej odpovede* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % IS)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Hodnota p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Dĺžka trvania odpovede (duration of response, DoR)		
Medián (95 % IS), mesiace	NR	13,6 (11,9; NR)

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa; CR = úplná odpoveď; CRi = úplná odpoveď s neúplnou úpravou krvného obrazu; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; PD = progresia ochorenia.

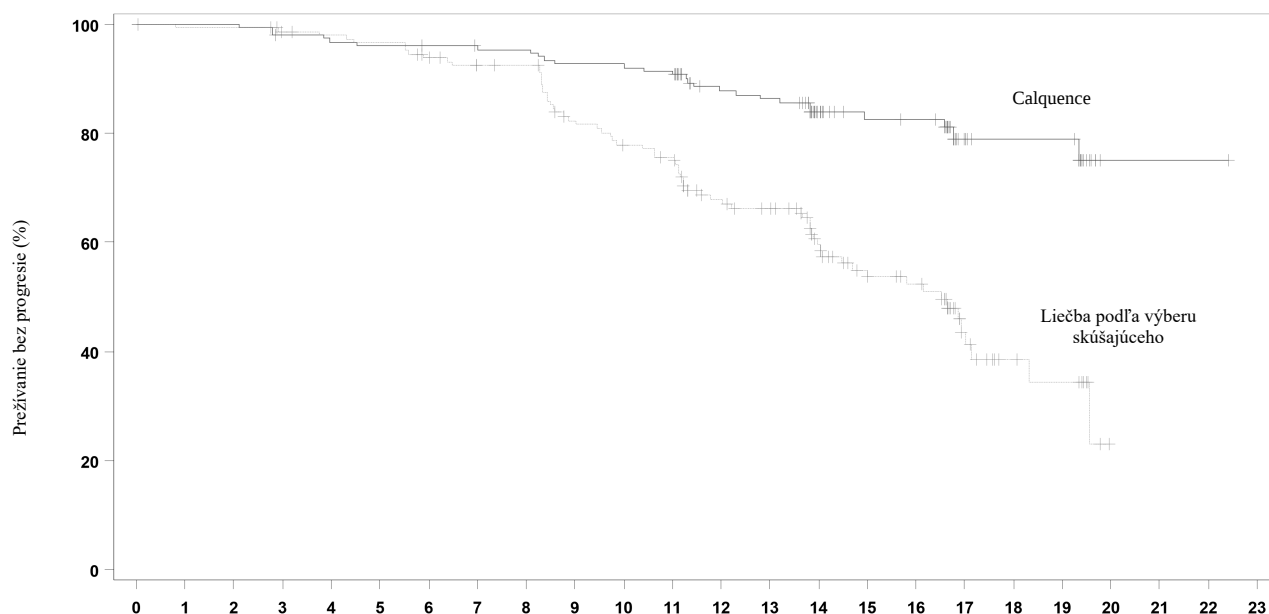
*Podľa hodnotenia IRC.

^aMedián OS sa v oboch skupinách nedosiahol. P < 0,6089 pre OS.

**CRi a nPR majú hodnotu 0.

[†]Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia IRC (ASCEND) u pacientov s CLL (populácia podľa liečebného zámeru [ITT])



Čas od randomizácie (mesiace)

Čas od randomizácie (mesiace)																								
Počet pacientov v riziku																								
Mesiace	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Liečba podľa výberu skúšajúceho	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Výsledky PFS pre Calquence boli konzistentné naprieč podskupinami, vrátane vysokorizikových charakteristík. Vo vysokorizikovej populácii s CLL (delécia 17p, delécia 11q, mutácia TP53 alebo nezmutovaný IGHV) bol HR pre PFS 0,25 [95 % IS (0,16; 0,38)].

Tabuľka 12: Podskupinová analýza PFS podľa hodnotenia IRC (štúdia ASCEND)

	Monoterapia Calquence		
	N	Pomer rizika	95 % IS
Všetky osoby	155	0,30	(0,19; 0,48)
Delécia 17p			
Áno	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nie	127	0,33	(0,21; 0,54)
Mutácia TP53			
Áno	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nie	113	0,33	(0,20; 0,57)
Delécia 17p alebo mutácia TP53			
Áno	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nie	108	0,36	(0,21; 0,61)
Mutácia IGHV			
Zmutovaný	33	0,32	(0,11; 0,94)
Nezmutovaný	118	0,32	(0,19; 0,52)
Delécia 11q			
Áno	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nie	116	0,31	(0,19; 0,53)
Komplexný karyotyp			
Áno	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nie	97	0,23	(0,12; 0,44)

Vo finálnej analýze, s mediánom sledovania 46,5 mesiacov pre Calquence a 45,3 mesiacov pre IR/BR, sa pozorovalo 72 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia podľa hodnotenia skúšajúceho u pacientov v skupine s liekom Calquence. Medián PFS podľa hodnotenia skúšajúceho sa v skupine s liekom Calquence nedosiahol a v skupine s IR/BR bol 16,8 mesiacov. Výsledky týkajúce sa účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho sú uvedené v tabuľke 13. Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia skúšajúceho je zobrazená na obrázku 3.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti vo finálnej analýze podľa hodnotenia skúšajúceho (štúdia ASCEND) u pacientov s CLL

	Monoterapia Calquence N = 155	Liečba podľa výberu skúšajúceho: idelalisib + rituximab alebo bendamustín + rituximab N = 155
Prežívanie bez progresie*		
Počet udalostí (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Úmrtia (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medián (95 % IS), mesiace	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95 % IS)	0,28 (0,20; 0,38)	
Celkové prežívanie ^a		
Úmrtia (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Pomer rizika (95 % IS) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

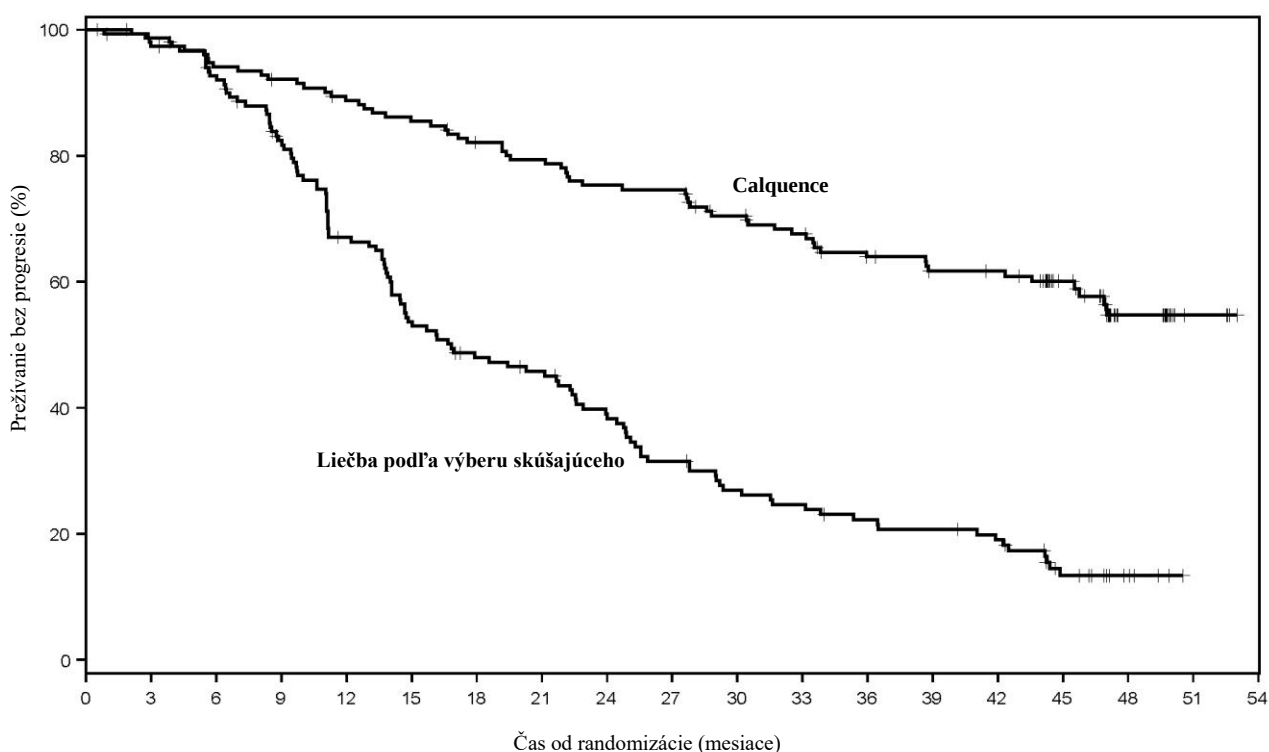
IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NR = nedosiahol sa; PD = progresia ochorenia.

*Podľa hodnotenia skúšajúceho.

^aMedián OS sa v oboch skupinách nedosiahol P = 0,0783 pre OS.

[†]Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia skúšajúceho vo finálnej analýze (ASCEND) u pacientov s CLL



Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0

Liečba podľa výberu skúšajúceho	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	
------------------------------------	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	--

Vo finálnej analýze boli výsledky PFS podľa hodnotenia skúšajúceho pre Calquence konzistentné naprieč podskupinami, vrátane vysokorizikových charakteristík a boli konzistentné s primárnou analýzou.

Pacienti s MCL neliečeným v minulosti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence u pacientov s MCL, ktorý nebol v minulosti liečený, sa hodnotili v štúdií ECHO, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií fázy 3. Štúdia ECHO zahŕňala 598 pacientov vo veku 65 rokov a starších s potvrdeným MCL, ktorý nebol v minulosti liečený.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do 2 skupín:

- skupina s Calquence plus bendamustín a rituximab (Calquence + BR) Calquence 100 mg dvakrát denne sa kontinuálne podával od 1. dňa 1. cyklu. Bendamustín 90 mg/m² sa podával intravenózne počas 30 minút 1. a 2. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov; a rituximab 375 mg/m² sa podával intravenózne 1. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov. Calquence + BR sa podávali počas maximálne 6 liečebných cyklov (indukčná liečba).
- skupina s placebom plus bendamustín a rituximab (placebo + BR) placebo sa podávalo dvakrát denne kontinuálne od 1. dňa 1. cyklu. Bendamustín 90 mg/m² sa podával intravenózne počas 30 minút 1. a 2. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov; a rituximab 375 mg/m² sa podával intravenózne 1. deň každého zo šiestich 28-dňových cyklov. Placebo + BR sa podávali počas maximálne 6 liečebných cyklov (indukčná liečba).

Calquence alebo placebo sa podávali kontinuálne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Po indukčnej liečbe dostávali pacienti, ktorí dosahovali odpoveď (PR alebo CR), udržiavaciu dávku rituximabu 375 mg/m² v 1. deň každého druhého cyklu, maximálne 12 dodatočných dávok, až do 30. cyklu. Pacienti pôvodne randomizovaní do skupiny placebo + BR, u ktorých bola potvrdená PD, dostávali následne ako cross-over monoterapiu liekom Calquence v dávke 100 mg dvakrát denne až do ich druhej progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Randomizácia pacientov bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Severná Amerika oproti Západnej Európe oproti inej oblasti) a zjednodušeného skóre MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0-3 oproti 4-5 oproti 6-11).

Medián veku bol 71 rokov (65-86), 70,7 % boli muži, 78,3 % bielej rasy, 93,1 % malo výkonnostný stav ECOG 0-1. Zjednodušené skóre MIPI bolo nízke (0-3) u 33,1 %, stredné (4-5) u 42,8 % a vysoké (6-11) u 24,1 % pacientov. Celkovo 37,7 % pacientov malo veľkosť nádoru ≥ 5 cm a 86 % malo ochorenie podľa Ann Arbor klasifikácie štádium IV. Agresívne varianty MCL, ako sú blastoidné a pleomorfne formy, sa pozorovali u 7,7 % a 5,5 % pacientov, v uvedenom poradí. Celkovo 47,8 % pacientov malo skóre Ki-67 ≥ 30 %. Základné charakteristiky boli podobné pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) podľa Luganskej klasifikácie pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL) (2014) u osôb s predtým neliečeným MCL. Okrem toho bola komisiou IRC hodnotená aj celková miera odpovede (overall response rate, ORR).

PFS hodnotené IRC sa hodnotilo pri mediáne sledovania 49,8 mesiacov.

Po ďalších 6 mesiacoch sledovania od primárnej analýzy PFS a pri mediáne sledovania 63,0 mesiacov sa medián celkového prežívania nedosiahol ani v jednej sledovanej skupine. Celkovo bolo 218 úmrtí: 105 (35,1 %) v skupine Calquence + BR a 113 (37,8 %) v skupine placebo + BR. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 14. Kaplanove-Meierove krivky pre PFS sú uvedené na obrázku 4.

Tabuľka 14. Výsledky účinnosti v štúdiu ECHO u pacientov s MCL, ktorý nebol v minulosti liečený

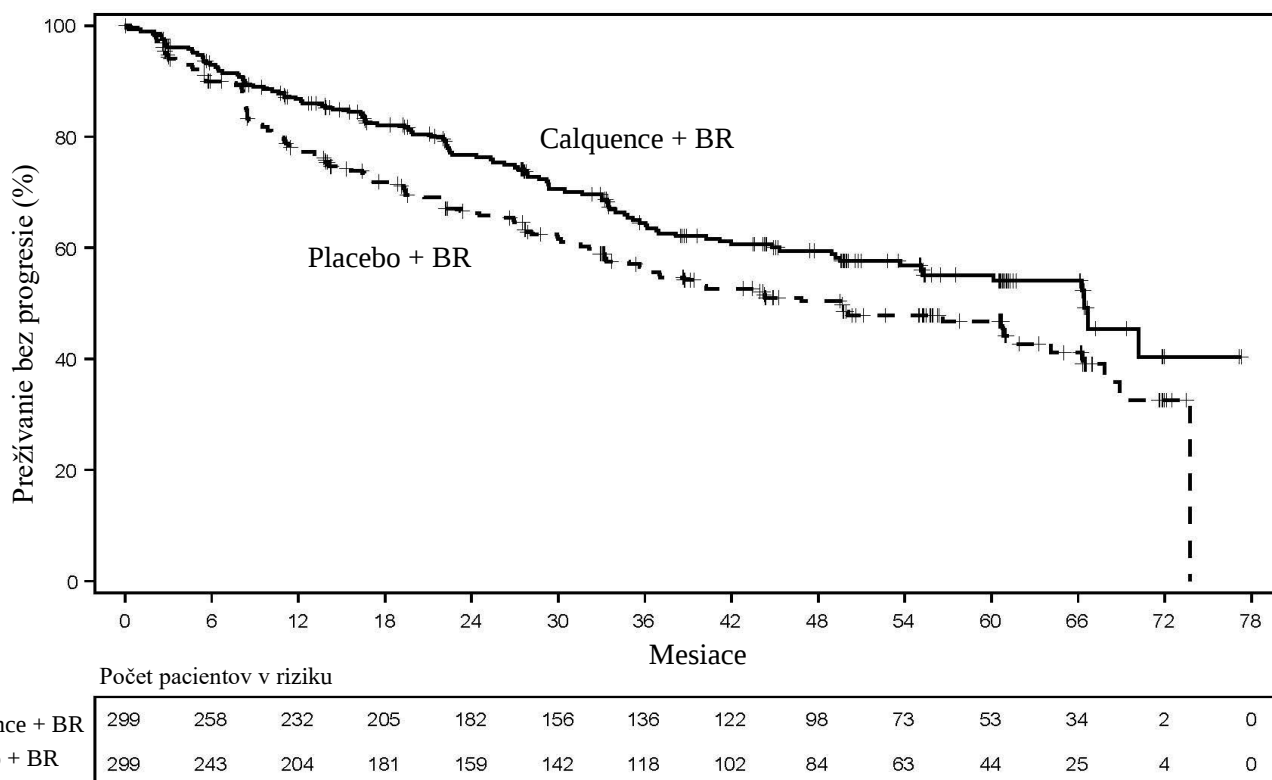
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS podľa hodnotenia IRC		
Medián (95 % IS)	66,4 (55,1; NE)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95 % IS) (stratifikovaný)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p-hodnota‡	0,0160	
ORR podľa hodnotenia IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % IS	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-hodnota	0,2196	-

HR = pomer rizika; CR = úplná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď, NE = nehodnotiteľné.

*Stratifikované podľa stratifikačných faktorov randomizácie: geografické oblasti (Severná Amerika, Západná Európa, Iné) a zjednodušené skóre MIPI (nízke riziko [0 až 3], stredné riziko [4 až 5], vysoké riziko [6 až 11]) zhromaždené prostredníctvom IXRS. Odhadované na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík pre pomer rizika (95 % IS).

[‡]Odhadované na základe stratifikovaného log-rank testu pre p-hodnotu.

Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia IRC u pacientov s MCL, ktorý nebol v minulosti liečený (ECHO)



Pacienti s MCL, ktorí v minulosti dostávali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu

Bezpečnosť a účinnosť lieku Calquence pri MCL sa hodnotili v otvorenej, multicentrickej, jednoramennej štúdiu fázy 2 (ACE-LY-004) zahŕňajúcej 124 predtým liečených pacientov. Všetci pacienti dostávali Calquence 100 mg perorálne dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Štúdia nezahŕňala pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítormi BTK alebo BCL-2. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) hodnotená skúšajúcim podľa Luganskej klasifikácie pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL).

Dĺžka trvania odpovede (DoR) bola jedným z ďalších hodnotených parametrov. Výsledky účinnosti vo finálnej analýze (54 mesiacov) sú uvedené v tabuľke 13.

Vo finálnej analýze bol medián veku 68 rokov (rozmedzie 42 až 90), 79,8 % boli muži a 74,2 % bielej rasy. Na začiatku sledovania malo 92,8 % pacientov výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián času od stanovenia diagnózy bol 46,3 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozmedzie 1 až 5), vrátane 17,7 % pacientov s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek. Najčastejšími predchádzajúcimi režimami boli CHOP (51,6 %) a ARA-C (33,9 %). Na začiatku malo 37,1 % pacientov aspoň jeden nádor s najdlhším priemerom ≥ 5 cm, 72,6 % malo extranodálne postihnutie, vrátane 50,8 % s postihnutím kostnej drene. Skóre podľa zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu MCL MIPI (zahŕňajúce vek, ECOG skóre a východiskovú hladinu laktátdehydrogenázy a počet bielych krviniek) bolo stredné u 43,5 % pacientov a vysoké u 16,9 % pacientov.

Tabuľka 15: ORR a DOR (ACE-LY-004) vo finálnej analýze po 54 mesiacoch sledovania u pacientov s MCL

	Hodnotenie skúšajúceho po 54 mesiacoch N=124 n (%) (95 % IS*)
Celková miera odpovede (ORR)	
Celková miera odpovede	101 (81,5 %) (73,5; 87,9)
Úplná odpoveď	59 (47,6 %) (38,5; 56,7)
Čiastočná odpoveď	42 (33,9 %) (25,6; 42,9)
Nehodnotiteľné†	3 (2,4 %) (0,5; 6,9)
Dĺžka trvania odpovede (DoR)	
Medián (mesiace)	28,6 (17,5; 39,1)
IS= interval spoľahlivosti *95 % presný binomický interval spoľahlivosti †Zahŕňa jedincov bez akéhokoľvek adekvátneho hodnotenia ochorenia po vstupnom vyšetrení	

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Calquence vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe novotvarov zreých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu, ACP-5862, sa skúmala u zdravých jedincov a u pacientov s malignitami B-buniek. Akalabrutinib vykazuje dávkovo úmernú FK a akalabrutinib aj ACP-5862 vykazujú takmer lineárnu FK v rozsahu dávok 75 až 250 mg. Populačné FK modelovanie naznačuje, že FK akalabrutinibu a ACP-5862 je rovnaká u pacientov s rozdielnymi malignitami B-buniek. Pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne u pacientov s malignitami B-buniek (vrátane CLL) bol geometrický priemer dennej plochy pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave ($AUC_{24 \text{ hod}}$) akalabrutinibu 1 679 ng•h/ml a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) akalabrutinibu 438 ng/ml, a pre ACP-5862 to boli hodnoty 4 166 ng•h/ml a 446 ng/ml, v uvedenom poradí.

Preukázalo sa, že tablety Calquence a kapsuly Calquence sú bioekvivalentné. Tablety Calquence obsahujú akalabrutinib-maleát, soľ akalabrutinibu, ktorá vykazuje vyššiu rozpustnosť pri vysokom pH

ako báza akalabrutinibu, ktorá je liečivom kapsúl Calquence. Tablety Calquence majú preto lepšiu absorpciu v kombinácii s liečivami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu.

Absorpcia

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií (T_{max}) bol 2-3,0 hodiny pre akalabrutinib a 0,5-4,0 hodín pre ACP-5862. Absolútna biologická dostupnosť lieku Calquence bola 25 %.

Účinok jedla na akalabrutinib

U zdravých osôb neovplyvnilo podanie jednorazovej 100 mg dávky tabliet akalabrutinibu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov (približne 918 kalórií, 59 gramov sacharidov, 59 gramov tukov a 39 gramov proteínov) priemernú AUC v porovnaní s dávkovaním za podmienok nalačno. Výsledná C_{max} sa znížila o 54 % a T_{max} bol oneskorený o 1 – 2 hodiny.

Distribúcia

Rozsah reverzibilnej väzby na proteíny ľudskej plazmy bol pre akalabrutinib 99,4 % a pre ACP-5862 bol 98,8 %. Priemerný distribučný pomer krv-plazma *in vitro* bol pre akalabrutinib 0,8 a pre ACP-5862 bol 0,7. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) bol pre akalabrutinib približne 34 l.

Biotransformácia/metabolizmus

Akalabrutinib sa *in vitro* metabolizuje prevažne prostredníctvom enzýmov CYP3A a v menšej miere prostredníctvom konjugácie s glutatiónom a amidovou hydrolýzou. ACP-5862 bol identifikovaný ako hlavný metabolit v plazme, ktorý sa ďalej metabolizuje predovšetkým oxidáciou sprostredkovanou CYP3A, s geometrickým priemerom expozície (AUC), ktorý bol približne 2- až 3-násobne vyšší ako expozícia akalabrutinibu. ACP-5862 je pri inhibícii BTK približne o 50 % menej účinný ako akalabrutinib.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že akalabrutinib pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ani UGT2B7 a je nepravdepodobné, že by ovplyvňoval klírens substrátov týchto CYP.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že ACP-5862 pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ani UGT2B7 a je nepravdepodobné, že by ovplyvňoval klírens substrátov týchto CYP.

Interakcie s transportnými proteínmi

Štúdie *in vitro* naznačujú, že akalabrutinib a ACP-5862 sú substrátmi P-gp a BCRP. Avšak je nepravdepodobné, že by ich súbežné podávanie s inhibítormi BCRP malo za následok klinicky významné liekové interakcie. Súbežné podanie s inhibítorom OATP1B1/1B3 (600 mg rifampicínu, jednorazová dávka) viedlo k zvýšeniu C_{max} akalabrutinibu 1,2-násobne a AUC 1,4-násobne (N = 24, zdravé osoby), čo nie je klinicky významné.

Akalabrutinib a ACP-5862 pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibujú P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a MATE2-K. Akalabrutinib môže pri klinicky relevantných koncentráciách inhibovať intestinálny BCRP, zatiaľ čo ACP-5862 môže inhibovať MATE1 (pozri časť 4.5). Akalabrutinib pri klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje MATE1, zatiaľ čo ACP-5862 neinhibuje BCRP.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg tabliet akalabrutinibu bol geometrický priemer terminálneho eliminačného polčasu ($t_{1/2}$) akalabrutinibu 1,4 hodín. Hodnota $t_{1/2}$ aktívneho metabolitu, ACP-5862, bola 6,6 hodín.

Priemerný zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u pacientov s malignitami B-buniek bol pre akalabrutinib 134 l/hod a pre ACP-5862 bol 22 l/hod.

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky rádioaktívne značeného [^{14}C]-akalabrutinibu zdravým osobám sa 84 % dávky zachytilo v stolici a 12 % dávky sa zachytilo v moči, pričom menej ako 2 % dávky sa vylúčili ako nezmenený akalabrutinib.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej FK analýzy nemali vek (> 18 rokov), pohlavie, rasa (biela, afroamerická) a telesná hmotnosť klinicky významné účinky na FK akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu, ACP-5862.

Pediatrická populácia

U pacientov mladších ako 18 rokov sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s liekom Calquence.

Porucha funkcie obličiek

Akalabrutinib podlieha minimálnej renálnej eliminácii. Farmakokinetická štúdia u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnila.

Na základe populačnej FK analýzy sa u 408 jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR medzi 60 a 89 ml/min/1,73 m² na základe odhadu podľa MDRD), 109 jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR medzi 30 a 59 ml/min/1,73 m²) v porovnaní so 192 jedincami s normálnou funkciou obličiek (eGFR vyššia ako alebo rovnajúca sa 90 ml/min/1,73 m²) nepozoroval žiadny klinicky významný FK rozdiel. Farmakokinetika akalabrutinibu nebola charakterizovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 29 ml/min/1,73 m²) ani u pacientov s poruchou funkcie obličiek vyžadujúcou dialýzu. V klinických štúdiách neboli zahrnutí pacienti s hladinami kreatinínu vyššími ako 2,5-násobok ULN pre danú inštitúciu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Akalabrutinib sa metabolizuje v pečeni. V špecializovaných štúdiách poruchy funkcie pečene bola expozícia (AUC) akalabrutinibu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene ($n = 6$) zvýšená 1,9-násobne, 1,5-násobne a 5,3-násobne u osôb s miernou ($n = 6$) (Childovo-Pughovo skóre A), stredne závažnou ($n = 6$) (Childovo-Pughovo skóre B) a závažnou ($n = 8$) (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Markery dôležité pre určenie eliminačnej kapacity liečiv neboli významne ovplyvnené u osôb v skupine so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, preto vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene bol v tejto štúdii pravdepodobne podhodnotený. Na základe populačnej FK analýzy sa u osôb s miernou ($n = 79$) alebo stredne závažnou ($n = 6$) poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín v hodnote medzi 1,5- až 3-násobkom ULN a akákoľvek hodnota AST) v porovnaní s osobami s normálnou ($n = 613$) funkciou pečene (celkový bilirubín a AST v rámci ULN) nepozoroval žiadny klinicky významný rozdiel (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Štúdie karcinogénneho potenciálu s akalabrutinibom sa neuskutočnili.

Genotoxicita/mutagenita/fototoxická

Akalabrutinib nebol mutagénny v teste bakteriálnej reverznej mutácie, v teste chromozómovej aberácie *in vitro* ani v teste mikrojadierok v kostnej dreni u myší *in vivo*.

Na základe *in vitro* testov fototoxicity pomocou 3T3 bunkovej línie má akalabrutinib u ľudí nízke riziko fototoxicity.

Toxicita po opakovanom podávaní

U potkanov sa pri všetkých hladinách dávky v pankrease pozorovali mikroskopické nálezy (hemorágia/pigment/zápal/fibróza v ostrovčekoch) minimálnej až miernej závažnosti. V štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov s hladinou dávky bez pozorovaných nežiaducich účinkov (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), t.j. 30 mg/kg/deň u potkanov, sa v obličkách pozorovali nálezy minimálnej až miernej závažnosti (tubulárna bazofília, tubulárna regenerácia a zápal), ktoré neboli nežiaduce. Priemerné expozície (AUC) pri NOAEL u samcov a samíc potkana zodpovedajú 0,6-násobku a 1-násobku, v uvedenom poradí, klinickej expozície pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne. Najnižšia hladina dávky s pozorovanými nežiaducimi účinkami (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL), pri ktorej sa pozorovali reverzibilné nálezy týkajúce sa obličiek (stredne závažná tubulárna degenerácia) a pečene (nekróza individuálnych hepatocytov) v chronickej štúdii na potkanoch, bola 100 mg/kg/deň a poskytovala rozmedzie expozície 4,2-násobne väčšie ako je klinická expozícia pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne. V štúdiách trvajúcich 9 mesiacov u psov bola hladina NOAEL 10 mg/kg/deň, čo zodpovedá expozícii 3-krát vyššej ako je klinická AUC pri odporúčanej klinickej dávke. U psov pri dávke 30 mg/kg/deň (9-násobok klinickej AUC) sa pozorovala minimálna degenerácia tubulov v obličkách, mierne zníženie hmotnosti sleziny a prechodné minimálne až mierne zníženie množstva erytrocytov a zvýšenie ALT a ALP. Toxicity týkajúce sa srdca u potkanov (myokardiálna hemorágia, zápal, nekróza) a psov (perivaskulárny/vaskulárny zápal) sa pozorovali len u zvierat, ktoré uhynuli počas štúdií a to pri dávkach vyšších ako je maximálna tolerovaná dávka (MTD). Expozície u potkanov a psov s nálezmi týkajúcimi sa srdca boli aspoň 6,8-násobkom a 25-násobkom klinickej AUC, v uvedenom poradí. Reverzibilitu nálezov týkajúcich sa srdca nebolo možné posúdiť, keďže tieto nálezy sa pozorovali iba pri dávkach vyšších ako MTD.

Reprodukčná toxikológia

U samcov alebo samíc potkana sa pri expozíciách v hodnote 10- alebo 9-násobku klinickej AUC pri odporúčanej dávke, v uvedenom poradí, nepozorovali žiadne účinky na fertilitu.

U gravidných potkanov sa pri expozíciách v hodnote približne 9-násobku AUC pri odporúčanej dávke 100 mg dvakrát denne u pacientov nepozorovali žiadne účinky na embryonálno-fetálny vývin a prežívanie. V dvoch reprodukčných štúdiách na potkanoch sa pri expozíciách v hodnote > 2,3-násobku klinickej expozície pri dávke 100 mg dvakrát denne pozorovala dystokia (zdĺhavý/náročný pôrod). V plazme plodu potkana bola potvrdená prítomnosť akalabrutinibu a jeho aktívneho metabolitu. Akalabrutinib a jeho aktívny metabolit boli prítomné v mlieku laktujúcich potkanov.

V embryonálno-fetálnej štúdii na gravidných králikoch sa pri hladinách expozície, ktoré viedli k materskej toxicite a ktoré boli 2,4-násobne vyššie ako AUC pri odporúčanej dávke u ľudí, pozorovali znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)
celulóza, mikrokryštalická (E460)
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná (E463)
stearyl-fumarát sodný

Obal tablety

hypromelóza (E464)
kopovidón
oxid titaničitý (E171)
makrogol
triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistrové balenia so symbolmi predstavujúcimi slnko/mesiac obsahujúce 8 alebo 10 filmom obalených tabliet. Škatuľky po 56 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. november 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA 100 MG KAPSULA

1. NÁZOV LIEKU

Calquence 100 mg tvrdé kapsuly
akalabrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg akalabrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
56 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Prehltnite vcelku.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1479/001 56 tvrdých kapsúl
EU/1/20/1479/002 60 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

calquence

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 100 MG KAPSULA

1. NÁZOV LIEKU

CALQUENCE 100 mg kapsuly
akalabrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Symbol slnko/mesiac

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA 100 MG TABLETA****1. NÁZOV LIEKU**

Calquence 100 mg filmom obalené tablety
akalabrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (vo forme akalabrutinib-maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Prehltnite vcelku.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1479/003 56 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1479/004 60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

calquence

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 100 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

CALQUENCE 100 mg tablety
akalabrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Symbol slnko/mesiac

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Calquence 100 mg tvrdé kapsuly akalabrutinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Calquence a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Calquence
3. Ako užívať Calquence
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Calquence
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Calquence a na čo sa používa

Čo je Calquence

Calquence je liek na liečbu rakoviny krvi.

- Calquence obsahuje liečivo akalabrutinib.
- Patrí do skupiny liekov nazývanej inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Na čo sa Calquence používa

Calquence sa používa na liečbu dospelých s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).

CLL je rakovina bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty (alebo B-bunky). Tieto bunky sú súčasťou imunitného systému (obranyschopnosti organizmu).

Calquence sa používa na liečbu dospelých s lymfómom z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL).

MCL je typ nádorového ochorenia krvi postihujúci lymfatické uzliny.

Ako Calquence účinkuje

Calquence účinkuje blokovaním BTK, t.j. bielkoviny v tele, ktorá pomáha rakovinovým bunkám rásť a prežiť. Blokovaním BTK Calquence pomáha ničiť rakovinové bunky a môže znížiť ich počet, čo môže spomaliť zhoršovanie ochorenia.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Calquence účinkuje alebo prečo vám lekár predpísal tento liek, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Calquence

Neužívajte Calquence:

- ak ste alergický na akalabrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste ničím istý, predtým ako začnete užívať Calquence, sa porozprávajte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Calquence, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás v minulosti vyskytla nezvyčajná tvorba podliatin alebo krvácanie alebo užívate akékoľvek lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak máte infekciu (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok alebo máte podstúpiť chirurgický zákrok. Váš lekár môže liečbu liekom Calquence zastaviť pred lekárske, chirurgickým alebo zubným zákrokom a po ňom;
- ak ste v minulosti mali hepatitídu B (infekciu pečene) – je to kvôli tomu, že Calquence môže spôsobiť opätovnú aktiváciu hepatitídy B, a preto váš lekár bude sledovať prejavy návratu tejto infekcie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak máte alebo ste v minulosti mali nepravidelný tlkot srdca (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak sa u vás objaví nová lézia alebo akákoľvek zmena vzhľadu kože, pretože je u vás vysoké riziko rozvoja rakoviny kože, pozri časť 4. Používajte ochranné prostriedky proti slnečnému žiareniu a pravidelne si kontrolujte kožu.

Váš lekár vám počas liečby podľa potreby skontroluje počet krvných buniek.

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajú deťom ani dospievajúcim vo veku do 18 rokov. Je to kvôli tomu, že v tejto vekovej skupine sa neskúmal.

Iné lieky a Calquence

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, obzvlášť ak užívate ktorékoľvek z nasledujúceho:

- antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií – ako je klaritromycín,
- lieky na liečbu hubových infekcií – ako sú posakonazol, itrakonazol, vorikonazol,
- ketokonazol – liek na Cushingov syndróm (ochorenie, pri ktorom telo tvorí príliš veľa hormónu kortizolu),
- lieky na liečbu infekcie HIV – ako je indinavir a ritonavir,
- lieky na liečbu hepatitídy C – ako je telaprevir,
- rifampicín – antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií (tuberkulóza),
- liek na migrénu – ergotamín,
- liek na nízku hladinu sodíka v krvi – konivaptán,
- liek na vysokú hladinu cukru v krvi – metformín,
- liek na prevenciu odmietnutia orgánu – cyklosporín,
- lieky na liečbu záchvatov (záchvatov krčív) alebo epilepsie – ako sú karbamazepín a fenytoín,
- pimozid – liek používaný na Touretov syndróm (ochorenie, ktoré spôsobuje nekontrolovateľné pohyby a prejavy slov a zvukov),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek na liečbu depresie,
- teofylín – liek používaný pri sipote, dýchavičnosti a tlaku na hrudi
- lieky na zníženie žalúdočnej kyseliny:

- antacidá – ako je uhličitan vápenatý. Užite Calquence 2 hodiny pred užitím týchto liekov alebo 2 hodiny po ich užití.
- blokátory histamínového receptora 2 – ako sú ranitidín a famotidín. Užite Calquence 2 hodiny pred užitím týchto liekov alebo 10 hodín po ich užití.
- inhibítory protónovej pumpy – ako je omeprazol. Vyhýbajte sa užívaniu týchto liekov počas užívania lieku Calquence.
- metotrexát – liek na ochorenie ako je reumatoidná artritída, psoriáza a ulceratívna kolitída, ktoré sú spôsobené nesprávnym fungovaním imunitného systému.
 - Tento liek sa má užívať aspoň 6 hodín pred užitím lieku Calquence alebo 6 hodín po jeho užití.

Lieky, ktoré u vás zvyšujú riziko krvácania

Calquence môže vyvolať ľahší vznik krvácania. Ak užívate ďalšie lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

- protidoštičkové lieky (pôsobia proti tvorbe krvných zrazenín), ako je kyselina acetylsalicylová a klopídogrel,
- antikoagulanciá (lieky na riedenie krvi), ako je warfarín alebo enoxaparín.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Calquence. Je to kvôli tomu, že Calquence môže ublížiť vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie

Počas liečby liekom Calquence a počas 2 dní po vašej poslednej dávke lieku Calquence nedojčíte. Nie je známe, či Calquence prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Calquence ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však počas užívania lieku Calquence pociťujete závrat, slabosť alebo únavu, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Calquence obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Calquence

Calquence vám predpíše iba lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine. Vždy užívajte Calquence presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Calquence sa môže podávať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi v závislosti od typu nádorového ochorenia.

Akú dávku užívať

- Zvyčajná dávka je jedna kapsula (100 mg) dvakrát denne. Dávky užívajte s odstupom približne 12 hodín.

Ako liek užívať

- Kapsulu prehltajte vcelku a zapite ju vodou každý deň približne v rovnakom čase.
- Kapsuly nežujte, nerozpúšťajte ani neotvárajte, pretože to môže zmeniť rýchlosť, akou sa liek dostane do vášho tela.
- Calquence môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

- Skontrolovaním blistra sa môžete uistiť, kedy ste naposledy užili kapsulu Calquence. Obrázky na blistri vám pomôžu užiť vašu dávku v správnom čase – symbol slnka pre rannú dávku a mesiaca pre večernú dávku.

Ak užijete viac lieku Calquence, ako máte

Ak ste užili viac lieku Calquence, ako ste mali, okamžite vyhľadajte lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice. Vezmite si so sebou kapsuly a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť dávku

- Ak ste sa s užitím zvyčajnej dávky oneskorili o menej ako 3 hodiny, vynechanú dávku užite hneď. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Ak uplynulo viac ako 3 hodiny od času, kedy ste mali užiť dávku, vynechanú dávku preskočte. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku lieku Calquence, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte užívať Calquence a ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo navštívte najbližšiu pohotovosť:

Veľmi časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Krvácanie. Jeho príznaky môžu byť čierna stolica alebo stolica obsahujúca krv, ružový alebo hnedý moč, krvácanie z nosa, tvorba podliatin, neočakávané krvácanie, vracanie alebo vykašliavanie krvi, závrat, slabosť, zmätenosť.
- Infekcie. Prejavy môžu zahŕňať horúčku, zimnicu, pocit slabosti alebo zmätenosti, kašeľ, dýchavičnosť [pneumónia, **veľmi častý vedľajší účinok** (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb) alebo aspergilové infekcie, **menej častý vedľajší účinok** (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)].

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- rýchly tlkot srdca, vynechanie srdcového rytmu, slabý alebo nepravidelný pulz, závrat, pocit mdloby, nepríjemný pocit v hrudníku alebo dýchavičnosť (prejavy problémov so srdcovým rytmom známych ako atriálna fibrilácia a atriálny flutter).
- horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť, dýchavičnosť, záchvaty, nepravidelný srdcový rytmus, tmavý alebo zakalený moč, nezvyčajná únava alebo bolesť svalov alebo kĺbov. Môžu to byť príznaky syndrómu nádorového rozpadu – stav spôsobený rýchlym rozpadom rakovinových buniek.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť svalov alebo kĺbov,
- bolesť hlavy,
- vyrážka,
- pocit únavy (únava), slabosť alebo nedostatok energie,
- pocit nevoľnosti od žalúdka (nauzea), vracanie, bolesť žalúdka, zápcha (nepravidelné alebo ťažké vylučovanie stolice), hnačka (častá alebo riedka stolica)
- znížený počet červených krviniek, znížený počet neutrofilov (určitého typu bielych krviniek) alebo znížený počet buniek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (krvné doštičky),
- vysoký krvný tlak,

- závrat,
- bolesť hlavy, tlak v oblasti očí, nosa alebo líc (sinusitída),
- bolesť hrdla a nádcha (nazofaryngitída),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia močových ciest (bolesť alebo pocit pálenia pri močení),
- nové nádory, vrátane kožných nádorov, sa môžu vyskytnúť počas liečby liekom Calquence (pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Calquence“),
- herpes.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy) v krvných testoch (keď sa používa v kombinácii s určitými liekmi),
- bronchitída,
- horúčka, zimnica, slabosť, zmätenosť, vracanie a zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka) – možné prejavy opätovnej aktivácie hepatitídy B (infekcia pečene),
- zápal pľúc (pneumonitída).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- strata pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo strata videnia – to môžu byť prejavy závažnej infekcie mozgu (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML),
- lymfocytóza (vyšší počet lymfocytov, určitého typu bielych krviniek, v krvi).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Calquence

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovej fólii a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Calquence obsahuje

Liečivo je akalabrutinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg akalabrutinibu.

Ďalšie zložky sú:

- Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, čiastočne predželatinovaný kukuričný škrob, stearát horečnatý (E470b) a sodná soľ karboxymetylškrobu, (pozri časť 2 „Calquence obsahuje sodík“).
- Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a indigokarmín (E132).
- Atrament potlače: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520) a hydroxid amónny.

Ako vyzerá Calquence a obsah balenia

Calquence je tvrdá želatínová kapsula veľkosti 20 mm so žltým telom, modrým vrchnáčikom, s označením „ACA 100 mg“ čiernym atramentom.

Calquence sa dodáva v hliníkových blistroch obsahujúcich 6 alebo 8 tvrdých kapsúl. Každá škatuľka obsahuje 56 alebo 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)

DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

Písomná informácia pre používateľa

Calquence 100 mg filmom obalené tablety akalabrutinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Calquence a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Calquence
3. Ako užívať Calquence
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Calquence
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Calquence a na čo sa používa

Čo je Calquence

Calquence je liek na liečbu rakoviny krvi.

- Calquence obsahuje liečivo akalabrutinib.
- Patrí do skupiny liekov nazývanej inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Na čo sa Calquence používa

Calquence sa používa na liečbu dospelých s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).

CLL je rakovina bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty (alebo B-bunky). Tieto bunky sú súčasťou imunitného systému (obranyschopnosti organizmu).

Calquence sa používa na liečbu dospelých s lymfómom z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL).

MCL je typ nádorového ochorenia krvi postihujúci lymfatické uzliny.

Ako Calquence účinkuje

Calquence účinkuje blokovaním BTK, t.j. bielkoviny v tele, ktorá pomáha rakovinovým bunkám rásť a prežiť. Blokovaním BTK Calquence pomáha ničiť rakovinové bunky a môže znížiť ich počet, čo môže spomaliť zhoršovanie ochorenia.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Calquence účinkuje alebo prečo vám lekár predpísal tento liek, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Calquence

Neužívajte Calquence:

- ak ste alergický na akalabrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste ničím istý, predtým ako začnete užívať Calquence, sa porozprávajte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Calquence, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás v minulosti vyskytla nezvyčajná tvorba podliatin alebo krvácanie alebo užívate akékoľvek lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak máte infekciu (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok alebo máte podstúpiť chirurgický zákrok. Váš lekár môže liečbu liekom Calquence zastaviť pred lekárske, chirurgickým alebo zubným zákrokom a po ňom;
- ak ste v minulosti mali hepatitídu B (infekciu pečene) – je to kvôli tomu, že Calquence môže spôsobiť opätovnú aktiváciu hepatitídy B, a preto váš lekár bude sledovať prejavy návratu tejto infekcie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak máte alebo ste v minulosti mali nepravidelný tlkot srdca (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak sa u vás objaví nová lézia alebo akákoľvek zmena vzhľadu kože, pretože je u vás vysoké riziko rozvoja rakoviny kože, pozri časť 4. Používajte ochranné prostriedky proti slnečnému žiareniu a pravidelne si kontrolujte kožu.

Váš lekár vám počas liečby podľa potreby skontroluje počet krvných buniek.

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajú deťom ani dospievajúcim vo veku do 18 rokov. Je to kvôli tomu, že v tejto vekovej skupine sa neskúmal.

Iné lieky a Calquence

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, obzvlášť ak užívate ktorúkoľvek z nasledujúceho:

- antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií – ako je klaritromycín,
- lieky na liečbu hubových infekcií – ako sú posakonazol, itrakonazol, vorikonazol,
- ketokonazol – liek na Cushingov syndróm (ochorenie, pri ktorom telo tvorí príliš veľa hormónu kortizolu),
- lieky na liečbu infekcie HIV – ako je indinavir a ritonavir,
- lieky na liečbu hepatitídy C – ako je telaprevir,
- rifampicín – antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií (tuberkulóza),
- liek na migrénu – ergotamín,
- liek na nízku hladinu sodíka v krvi – konivaptán,
- liek na vysokú hladinu cukru v krvi – metformín,
- liek na prevenciu odmietnutia orgánu – cyklosporín,
- lieky na liečbu záchvatov (záchvatov krčív) alebo epilepsie – ako sú karbamazepín a fenytoín,
- pimozid – liek používaný na Touretov syndróm (ochorenie, ktoré spôsobuje nekontrolovateľné pohyby a prejavy slov a zvukov),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek na liečbu depresie,
- teofylín – liek používaný pri sipote, dýchavičnosti a tlaku na hrudi
- metotrexát – liek na ochorenie ako je reumatoidná artritída, psoriáza a ulceratívna kolitída, ktoré sú spôsobené nesprávnym fungovaním imunitného systému.

- Tento liek sa má užívať aspoň 6 hodín pred užitím lieku Calquence alebo 6 hodín po jeho užití.

Spolu s tabletami Calquence môžete užívať lieky na zníženie žalúdočnej kyseliny, ako sú antacidá (uhlíčitán vápenatý), blokátory histamínových H₂-receptorov (ranitidín a famotidín) a inhibítory protónovej pumpy (omeprazol).

Lieky, ktoré u vás zvyšujú riziko krvácania

Calquence môže vyvolať ľahší vznik krvácania. Ak užívate ďalšie lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

- protidoštičkové lieky (pôsobia proti tvorbe krvných zrazenín), ako je kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel,
- antikoagulanty (lieky na riedenie krvi), ako je warfarín alebo enoxaparín.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Calquence. Je to kvôli tomu, že Calquence môže ublížiť vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie

Počas liečby liekom Calquence a počas 2 dní po vašej poslednej dávke lieku Calquence nedojčíte. Nie je známe, či Calquence prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Calquence ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však počas užívania lieku Calquence pociťujete závrat, slabosť alebo únavu, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Calquence obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Calquence

Calquence vám predpíše iba lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine. Vždy užívajte Calquence presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Calquence sa môže podávať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi v závislosti od typu nádorového ochorenia.

Akú dávku užívať

- Zvyčajná dávka je jedna tableta (100 mg) dvakrát denne. Dávky užívajte s odstupom približne 12 hodín.

Ako liek užívať

- Tabletú prehltnite vcelku a zapite ju vodou každý deň približne v rovnakom čase.
- Tablety nežujte, nedrvte, nerozpúšťajte ani nedeľte.
- Calquence môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami.
- Skontrolovaním blistra sa môžete uistiť, kedy ste naposledy užili tabletu Calquence. Obrázky na blistri vám pomôžu užiť vašu dávku v správnom čase – symbol slnka pre rannú dávku a mesiaca pre večernú dávku.

Ak užijete viac lieku Calquence, ako máte

Ak ste užili viac lieku Calquence, ako ste mali, okamžite vyhľadajte lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice. Vezmite si so sebou tablety a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť dávku

- Ak ste sa s užitím zvyčajnej dávky oneskorili o menej ako 3 hodiny, vynechanú dávku užite hneď. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Ak uplynulo viac ako 3 hodiny od času, kedy ste mali užiť dávku, vynechanú dávku preskočte. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku lieku Calquence, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte užívať Calquence a ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo navštívte najbližšiu pohotovosť:

Veľmi časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Krvácanie. Jeho príznaky môžu byť čierna stolica alebo stolica obsahujúca krv, ružový alebo hnedý moč, krvácanie z nosa, tvorba podliatin, neočakávané krvácanie, vracanie alebo vykašliavanie krvi, závrat, slabosť, zmätenosť.
- Infekcie. Prejavy môžu zahŕňať horúčku, zimnicu, pocit slabosti alebo zmätenosti, kašeľ, dýchavičnosť [pneumónia, **veľmi častý vedľajší účinok** (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb) alebo aspergilové infekcie, **menej častý vedľajší účinok** (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)].

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- rýchly tlkot srdca, vynechanie srdcového rytmu, slabý alebo nepravidelný pulz, závrat, pocit mdloby, nepríjemný pocit v hrudníku alebo dýchavičnosť (prejavy problémov so srdcovým rytmom známych ako atriálna fibrilácia a atriálny flutter).
- horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť, dýchavičnosť, záchvaty, nepravidelný srdcový rytmus, tmavý alebo zakalený moč, nezvyčajná únava alebo bolesť svalov alebo kĺbov. Môžu to byť príznaky syndrómu nádorového rozpadu – stav spôsobený rýchlym rozpadom rakovinových buniek.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť svalov alebo kĺbov,
- bolesť hlavy,
- vyrážka,
- pocit únavy (únava), slabosť alebo nedostatok energie,
- pocit nevoľnosti od žalúdka (nauzea), vracanie, bolesť žalúdka, zápcha (nepravidelné alebo ťažké vylučovanie stolice), hnačka (častá alebo riedka stolica)
- znížený počet červených krviniek, znížený počet neutrofilov (určitého typu bielych krviniek) alebo znížený počet buniek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (krvné doštičky),
- vysoký krvný tlak,
- závrat,
- bolesť hlavy, tlak v oblasti očí, nosa alebo líc (sinusitída),
- bolesť hrdla a nádcha (nazofaryngitída),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia močových ciest (bolesť alebo pocit pálenia pri močení),
- nové nádory, vrátane kožných nádorov, sa môžu vyskytnúť počas liečby liekom Calquence (pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Calquence“),

- herpes.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy) v krvných testoch (keď sa používa v kombinácii s určitými liekmi),
- bronchitída,
- horúčka, zimnica, slabosť, zmätenosť, vracanie a zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka) – možné prejavy opätovnej aktivácie hepatitídy B (infekcia pečene),
- zápal pľúc (pneumonitída).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- strata pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo strata videnia – to môžu byť prejavy závažnej infekcie mozgu (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).
- lymfocytóza (vyšší počet lymfocytov, určitého typu bielych krviniek, v krvi).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Calquence

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovej fólii a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Calquence obsahuje

Liečivo je akalabrutinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (vo forme akalabrutinib-maleátu).

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460), čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza (E463) a stearyl-fumarát sodný (pozri časť 2 „Calquence obsahuje sodík“).
- Obal tablety: hypromelóza (E464), kopovidón, oxid titaničitý (E171), makrogol, triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Calquence a obsah balenia

Calquence je oranžová, oválna, bikonvexná tableta s rozmerom 7,5 x 13 mm, s označením „ACA 100“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Calquence sa dodáva v hliníkových blisteroch obsahujúcich 8 alebo 10 filmom obalených tabliet. Na každom blistri sú symboly slnka/mesiaca, ktoré vám pomôžu užiť dávku v správnom čase – slnko pre rannú dávku a mesiac pre večernú dávku. Blistre so symbolom slnka aj blistre so symbolom mesiaca obsahujú rovnaký liek. Každá škatuľka obsahuje 56 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>